

„Lebensqualitätsbeurteilung von Mammakarzinom-Patientinnen
am interdisziplinären Brustzentrum Jena - prospektive Analyse von
Studien-Patientinnen versus Nicht-Studien-Patientinnen.
Hat die Studienteilnahme einen Einfluss auf die Lebensqualität?“

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Juliane Marie Meyer

geboren am 03.04.1985 in Apolda

Datum der Verteidigung: Dienstag, den 12.11.2013

Gutachter:

Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum, Jena

PD Dr. Herbert G. Sayer, Jena

Prof. Dr. Jalid Schouli, Berlin

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	5
2.1. Das Mamma-Karzinom	5
2.1.1. Epidemiologie	5
2.1.2. Ursachen des Mamma-Karzinoms	5
2.1.3. Therapie des Mamma-Karzinoms	6
2.1.4. Nebenwirkungen der Therapie	7
2.1.5. Entscheidung zur Therapie	8
2.2. Lebensqualität	8
2.2.1. Lebensqualität allgemein.....	8
2.2.2. gesundheitsbezogene Lebensqualität	9
2.3. Studien.....	9
2.4. Thema der Arbeit	11
3. Ziele der Arbeit	12
4. Material und Methodik.....	15
4.1. Patienten	15
4.2. Datenerhebung	15
4.3. Studien.....	16
4.4. Fragebögen	16
4.4.1. Fragebogen Übelkeit/Erbrechen.....	16
4.4.2. Fragebogen Toxizität.....	17
4.4.3 Fragebogen Lebensqualität	18
4.5. statistische Auswertung.....	19
5. Ergebnisse	21
5.1. Einteilung in Vergleichsgruppen.....	21
5.2. Alter der Patientinnen.....	21
5.3. Auswertung der Fragebögen	22
5.3.1. Ergebnisse zu Fragebogen Übelkeit/Erbrechen	22
5.3.1.1. Erbrechen	22
5.3.1.2. Übelkeit	27
5.3.2. Ergebnisse zu Fragebogen Toxizität	28

5.3.2.1. Entzündung.....	28
5.3.2.2. Haarausfall	30
5.3.3. Ergebnisse zum Fragebogen Lebensqualität	31
5.3.3.1. körperliche Aktivität	31
5.3.3.2. Alltag.....	32
5.3.3.3. emotionale Stabilität.....	32
5.3.3.4. kognitive Fähigkeiten	33
5.3.3.5. soziale Funktionalität	33
5.3.3.6. Einschränkungen durch Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt	34
5.3.3.7. globaler Gesundheitszustand.....	34
5.3.3.8. globale Lebensqualität.....	35
5.4. Ergebnisse zur Beteiligung an den Fragebögen	37
5.4.1. Fragebogen Übelkeit/Erbrechen.....	37
5.4.2. Fragebogen Toxizität.....	39
5.4.3. Fragebogen Lebensqualität	42
6. Diskussion	43
6.1. Altersunterschied.....	43
6.2. bessere Lebensqualität der Studien-Teilnehmerinnen.....	44
6.3. Gleichheit bei Fragebögen Übelkeit/Erbrechen und Toxizität.....	47
6.4. Einfluss einer Chemotherapie auf die Lebensqualität im Allgemeinen ohne die Unterscheidung zwischen Studien-Teilnahme und Nicht-Studien-Teilnahme	50
6.5. Unterschiedliche Beteiligung der beiden Gruppen	51
6.6. Auswertung Aktendaten.....	52
6.7. Übertragung.....	52
6.8. Fehlerquellen.....	53
7. Literaturverzeichnis.....	57
8. Anhang	67
8.1. Fragebögen	67
8.2. Danksagung.....	71
8.3. Lebenslauf.....	72
8.4. Ehrenwörtliche Erklärung	73

1. Zusammenfassung

Da das Mamma-Karzinom laut ADT mit 72000 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland die häufigste bösartige Erkrankung der Frau ist (Carrick et al. 2009), ist es notwendig, die Lebensqualität dieser Patientinnen unter Therapie zu eruieren. Alle Therapieansätze sind mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbunden, besonders die Chemotherapie mit Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit und Erschöpfung (Zhao et al. 2012), Schleimhautschädigung und Haarausfall, Infektionen (Ferguson et al. 2007), Gewichtszunahme und Stimmungsschwankungen (Markes et al. 2006), Schädigungen des Knochenmarkes (Farquhar et al. 2005), Leukozytopenie (Lord et al. 2004) und vieles mehr.

Klinische Relevanz neuer Therapieansätze wird in klinischen Studien erprobt, um eventuelle Überlegenheit gegenüber bereits erprobten Therapieschemata nachzuweisen.

Untersucht wurden 336 Patientinnen (141 Studien-Teilnehmerinnen, 195 Nicht-Studien-Teilnehmerinnen), ausschließlich weiblich, mit einem gesicherten Mamma-Karzinom, welche sich zwischen 2002 und 2008 am interdisziplinären Brustzentrum Jena einer Chemotherapie unterzogen. Ausgewertet wird die Lebensqualität, die anhand von drei verschiedenen Fragebögen definiert wird, welche von den Patientinnen nach jedem Chemotherapie-Zyklus ausgefüllt werden.

Ziel war es, mittels statistischer Auswertung aufzuzeigen, ob die Studien-Teilnehmerinnen eine signifikant bessere Lebensqualität haben, als die Vergleichsgruppe. Ein weiteres Ziel der Auswertung ist der Nachweis, dass Studien-Teilnehmerinnen die Fragebögen signifikant häufiger und korrekt ausfüllen.

Die statistischen Auswertungen haben erbracht, dass die Gruppe der Studien-Teilnehmerinnen signifikant jünger ist, es handelt sich um einen Altersunterschied von drei Jahren. Weiterhin ergab die statistische Auswertung, dass die Studien-Gruppe die Fragebögen deutlich häufiger korrekt ausgefüllt haben. Signifikante Unterschiede zeigen sich bei allen Fragebögen, die Beteiligung der Studien-Patientinnen ist immer größer.

Signifikante Unterschiede zeigten sich in der körperlichen Aktivität, bei Alltagstätigkeiten, in emotionalen, kognitiven und sozialen Bereichen, in den Magen-Darm-Trakt betreffenden Nebenwirkungen und außerdem der Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes und der

globalen Lebensqualität. Die Studien-Teilnehmerinnen sind hierbei die Patientinnen mit der besseren Lebensqualität, bzw. der als weniger belastend empfundenen Nebenwirkung.

Keine signifikanten Unterschiede zeigen sich beim Vergleich von Erbrechen und Übelkeit gemittelt für alle Tage und alle Zyklen, außerdem bei den toxischen Nebenwirkungen (Entzündung und Haarausfall).

Abschließend kann man sagen, dass die Teilnahme an einer klinischen Studie zu einer höheren Lebensqualität gegenüber der Vergleichsgruppe der Nicht-Studien-Teilnehmerinnen führt. Keine der Auswertung erbrachte einen statistischen Vorteil für die Patientinnen, die nicht in einer klinischen Studie partizipierten. Von einigen der Nebenwirkungen fühlen sich beide Gruppen gleich stark belastet, ein erheblicher Teil - und dabei auch globaler Gesundheitszustand und globale Lebensqualität – wird dabei allerdings von den Studien-Patientinnen als weniger belastend empfunden.

2. Einleitung

2.1. Das Mamma-Karzinom

2.1.1. Epidemiologie

Das Mamma-Karzinom stellt die häufigste bösartige Neuerkrankung der Frau dar (Carrick et al. 2009, Moher et al. 2004). Laut der ADT (Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren) und dem Robert-Koch-Institut erkrankten im Jahr 2008 in Deutschland ca. 72000 Frauen an Brustkrebs, die Hälfte davon über 65 Jahre und ein Drittel über 70 Jahre alt (Sautter-Bihl et al. 2011). Die Zahl der Todesfälle lag laut RKI im Jahr 2008 bei etwas mehr als 17000 Patienten. Auch in Europa (Norum and Holtmon 2005) und weltweit (Norum and Holtmon 2005, Pavlakis, Schmidt and Stockler 2005) ist das Mamma-Karzinom die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Jährlich erkranken weltweit ca. 1,2 Millionen Frauen (Eyigor et al. 2010), was 23% aller Krebserkrankungen entspricht und es starben 411.000 Frauen (Ferguson et al. 2007). Eine von acht Frauen wird im Laufe ihres Lebens an einem Mamma-Karzinom erkranken (Moher et al. 2004) und es hat nicht nur die häufigste Neuerkrankungsrate, sondern auch die höchste Sterberate aller malignen Erkrankungen (Carrick et al. 2009, Carrick et al. 2004). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 88% (Eyigor et al. 2010). Zwar stieg in den meisten Ländern der Welt die Inzidenz der Erkrankung (Kawaguchi et al. 2012) und damit auch die Bedeutung, jedoch sank durch verbesserte Therapie und Früherkennung (McWayne et al. 2005) die Sterberate in den letzten Jahren (Farquhar et al. 2005a, Moher et al. 2004, Becker et al. 2012), so dass ein Teil der Frauen eine normale Lebenserwartung hat (McNeely et al. 2006). Ca. 40% aller Patientinnen erleiden im Verlauf ein Rezidiv, welches häufig letal verläuft (Gerber et al. 2010).

2.1.2. Ursachen des Mamma-Karzinoms

Auch wenn die Ursachen für die Entstehung eines Mamma-Karzinoms nicht vollständig geklärt sind, so gibt es bestimmte Risikofaktoren, die eine Entstehung begünstigen, wie an erster Stelle hohes Alter (Santos et al. 2009, Bouchardy et al. 2003), eine positive Familienanamnese (Santos et al. 2009), Rasse, andere proliferative Brusterkrankungen, Hormonersatztherapie, genetische Faktoren (BCRA1/2) und eine typische Reproduktionsanamnese (Nullipara, hohes Alter der Erstgebärenden) (Moher et al. 2004).

Auch das weibliche Geschlecht stellt einen Risikofaktor dar, lediglich unter 1% der Neuerkrankungen betreffen den Mann (Foerster et al. 2011). Die Ätiologie ist multifaktoriell.

2.1.3. Therapie des Mamma-Karzinoms

Nach diagnostischer Sicherung eines Mamma-Karzinoms gibt es für die Betroffenen mehrere Therapieoptionen, die sich nach objektiven Kriterien und nach den Wünschen der Frau richtet. Berücksichtigung findet das Erkrankungsstadium, also die Klassifikation nach TNM und die Bewertung von Kriterien wie Hormonstatus, HER2/neu-Status, das Alter der Patientin (Enger et al. 2006) und die Invasion des Tumors in Gefäße. Das Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose ist von großer Bedeutung für die Prognose des Karzinoms (Gherzi et al. 2005). Beim Mamma-Karzinom im Frühstadium beschränkt sich der Krebs ausschließlich auf die Brust und die lokalen Lymphknoten (Farquhar et al. 2005b), der Therapieansatz ist kurativ. Außerdem ist die weitgehende Erhaltung der Lebensqualität deutlich relevant. Das bereits metastasierte Karzinom, bei welchem sich bereits Tumorzellen an entfernten Körperregionen, über die Lymphknoten der Axilla hinaus, angesiedelt haben (Farquhar et al. 2005a), ist behandelbar, jedoch nicht heilbar (Carrick et al. 2009, Farquhar et al. 2005a, Belfiglio et al. 2012) und es stehen die Lebensverlängerung, Linderung der Beschwerden und Erhaltung der Lebensqualität (Gerber et al. 2010) im Vordergrund. Es handelt sich um ein palliatives Therapieschema, welches individuell nur so lange fortgesetzt wird, wie es noch einen Benefit für die Patientin bringt (Gerber et al. 2010).

Es gibt in der Behandlung des Mamma-Karzinoms vier Therapiesäulen, die einzeln oder in Kombination zu einer Heilung oder einer Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit führen kann. Die erste Säule ist die operative Therapie, bei der zwischen brusterhaltenden Verfahren und der Ablatio Mamma, bzw. der Ablation mit anschließender Rekonstruktion unterschieden wird (Pockaj et al. 2009). Die nächste ist die Radiatio, die sich ionisierenden Strahlen bedient und nach brusterhaltenden operativen Eingriffen die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives senkt (Goodwin et al. 2009), indem es zur lokalen Zerstörung von Tumorzellen kommt (Moher et al. 2004). Die Chemotherapie ist die dritte Säule, bei der es zur Anwendung eines oder der Kombination mehrerer Zytostatika (Carrick et al. 2009) kommt, die zu einer Hemmung der Zellteilung von Tumorzellen führen und so zu einem Stopp des Tumorwachstums. Möglicherweise im Körper bereits verteilte Tumorzellen werden durch die systemische Therapie zerstört (Moher et al. 2004). Die zytostatische Therapie kann die Überlebenszeit nachweislich verlängern (Fong et al. 2012). Die letzte Säule der

Brustkrebstherapie ist die Hormontherapie. Diese ist abhängig davon, ob das Tumorwachstum über Rezeptoren von Progesteron oder Östrogen stimuliert wird (Carrick et al. 2009). Es werden Östrogenrezeptoren kompetitiv von Tamoxifen besetzt (Hind, Wyld and Reed 2007) oder die Östrogenbildung mit Aromatasehemmern reduziert (Gibson et al. 2009), letzteres reduziert das zirkulierende Hormon um bis zu 90% (Barry and Kell 2009). Das Tumorwachstum kann verringert werden und die Ausbreitung aufgehalten werden, denn der sensitive Tumor benötigt Östrogen, um am Leben zu bleiben (Gibson et al. 2009).

2.1.4. Nebenwirkungen der Therapie

Jede dieser Therapiesäulen bringt spezifische Nebenwirkungen mit sich. Ein operativer Eingriff birgt Risiken wie Blutungen, Infektionen (Cunningham, Bunn and Handscomb 2006), Wundschmerz, Wundheilungsstörungen und Lymphödem des Armes nach Axilladisektion (Tsai et al. 2009). Die lokalen Nebenwirkungen der Bestrahlung, wie Hautrötung, sind zumeist streng auf die behandelte Körperregion beschränkt (Moher et al. 2004), da die Behandlung lokal fokussiert appliziert wird. Als systemische Nebenwirkungen der Radiatio stehen Müdigkeit und Erschöpfung (Markes, Brockow and Resch 2006) im Vordergrund und die damit verbundene Minderung des Allgemeinbefindens. Die Nebenwirkungen der Chemotherapie erstrecken sich über ein breiteres Spektrum, wobei diese bei einer Polychemotherapie stärker ausgeprägt sind, als bei einer Monotherapie (Gerber et al. 2010). Wesentlich sind Übelkeit und Erbrechen (Ihbe-Heffinger et al. 2004), Müdigkeit und Erschöpfung (Zhao et al. 2012), Gewichtszunahme und Stimmungsschwankungen (Markes et al. 2006), Infektionen (Ferguson et al. 2007), und Schädigungen des Knochenmarks (Farquhar et al. 2005a), außerdem die Beeinflussung des Blutbildes mit einer Erniedrigung der Leukozyten (Lord et al. 2004). Die Zytostatika sind eine Stoffgruppe, die das Wachstum und die Teilung von Zellen mit besonders hoher Proliferationsrate hemmen. Das bedeutet, dass sie nicht nur auf Krebszellen eine wachstumshemmende bzw. zerstörende Wirkung haben, sondern auch auf andere, völlig gesunde Körperzellen, was Nebenwirkungen wie Schleimhautschädigung und Haarausfall erklärt. Die Behandlung mit Tamoxifen bei hormonsensitiven Tumoren verursacht negative Begleiterscheinungen wie Hitzewallungen, Gewichtszunahme, Knochen- und Gelenkschmerzen und Müdigkeit und proliferative Erkrankungen im Uterus (Chin, Konje and Hickey 2009). Zu Beginn sensitive Tumoren können nach einer bestimmten Therapiezeit Resistenzen entwickeln und damit wird die

Hormontherapie unwirksam (Gibson et al. 2009). Durch eine Hormontherapie kann das Auftreten eines Rezidives verzögert werden (Gerber et al. 2010).

2.1.5. Entscheidung zur Therapie

Die Entscheidung zu einer Therapie oder Therapiekombination ist nicht nur abhängig vom Tumorstadium, sondern wird von den Wünschen der Patientin mitbestimmt (Gerber et al. 2010) und ist individuell sehr unterschiedlich (Enger et al. 2006). Die Nebenwirkungen sind einer der wichtigsten lebensqualitätsbegrenzenden Faktoren, die einen erheblichen Einfluss auf die Zufriedenheit der Patientinnen hat. Sie müssen ihr Leben nicht nur mit der Diagnose des Mamma-Karzinoms bestreiten, sondern auch mit einschränkenden Nebenwirkungen leben. Jede betroffene Frau möchte für sich die zur Zeit aktuellste und bestmögliche Behandlung in Anspruch nehmen und somit auch die neusten Erkenntnisse der Medizin und die neusten Errungenschaften der Forschung für sich nutzen, um die Krankheit optimal zu bekämpfen. Es gibt für jede Frau eine risikoadaptierte und an ihre Bedürfnisse angepasste Therapie. Für eine evidenzbasierte Medizin gibt es von der deutschen Krebsgesellschaft die S3-Leitlinie. Hierbei handelt es sich um ein Instrument, welches zur Versorgung von Mamma-Karzinom-Patientinnen den aktuellsten Stand von Diagnostik, Therapie und Nachsorge bereitstellt, auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin (Helou et al. 2000). Die Leitlinien sind wissenschaftlich begründet und es handelt sich um wirtschaftliche Verfahren (DSG, S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Senologie; <http://www.senologie.org/leitlinien.php>).

2.2. Lebensqualität

2.2.1. Lebensqualität allgemein

Laut der WHO ist Lebensqualität „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ Es handelt sich also um das subjektive Wohlbefinden, welches objektiv nur schwer messbar ist.

Eine anschaulichere Definition liefert Prof. F. Porzolt, welcher sagt: „Lebensqualität ist die Differenz zwischen dem Soll- und dem Istwert, wobei der Sollwert die Ansprüche des Menschen ausdrückt und der Istwert die Realität. Ist die Differenz sehr groß, ist die

Lebensqualität schlecht. Ist die Differenz gering, ist die Lebensqualität gut" (nach Prof. Franz Porzolt, Uni Ulm)

2.2.2. gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der englischsprachigen Literatur wird dies als „health-related quality of life“ (HRQOL) bezeichnet. Auch sie ist eine subjektive Einschätzung des Patienten, welche einer Form der Objektivierung bedarf, wie z.B. verschiedenen Fragebögen (Demirci et al. 2011). Sie bezieht sich hauptsächlich auf die physische Unversehrtheit, die Fähigkeit Aufgaben im Alltag übernehmen zu können, psychische Ausgeglichenheit und eine Integration in ein soziales Netzwerk.

Die Diagnosestellung einer malignen Erkrankung selbst (Demirci et al. 2011) und die verschiedenen Therapieschemata haben einen Einfluss auf die Lebensqualität. So ist beispielsweise eine zytostatische Therapie aufgrund der Wirkungsweise der Medikamente mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbunden, welche das Wohlbefinden und damit verbunden die Lebensqualität deutlich herabsetzen können (Fong et al. 2012, Muraca et al. 2011).

Parker et al. beschreibt die Abhängigkeit bestimmter demographischer und medizinischer Faktoren auf die unterschiedlichen Lebensqualitätsbereiche. So stellten sie fest, dass ältere Patienten und jene, welche eine bessere soziale Unterstützung erfahren, weniger an Angst und Depressionen leiden. Außerdem haben Patienten mit einer weniger fortgeschrittenen Erkrankung bessere Lebensqualität im Bereich des physischen Gebietes, die sind auch mental stärker. Letzteres trifft auch auf die gebildeteren Patienten zu. Unabhängig von jeglichen demographischen (Alter, Geschlecht, Bildung) oder medizinischen (Erkrankungsstadium, Art der Therapie) Einflussfaktoren haben Patienten mit einem gefestigten sozialen Netz weniger Angst, Depressionen und sind mental stärker (Parker et al. 2003).

2.3. Studien

Unter anderem unterziehen sich viele Patientinnen neben anderen Therapien einer zytostatischen Therapie. Für diese Chemotherapie gibt es bewährte Schemata mit verschiedenen Zytostatika und auch noch im Studiendesign befindliche Therapien, d.h. in der Phase der Erprobung zum Nachweis klinischer Überlegenheit.

Für eine Patientin, die an einem Mamma-Karzinom erkrankt ist und sich einer Chemotherapie unterziehen muss, besteht die Möglichkeit der Therapie mit und ohne Partizipation an einer klinischen Studie, wobei sehr alte Patientinnen häufig von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden (Bouchardy et al. 2003). Inzwischen gibt es auch Studien zu älteren Patientinnen. So sagen Sautter-Bihl et al. zwar, dass alte Patientinnen nach wie vor unterrepräsentiert sind in Studien, sie allerdings als adjuvante Therapie eine Chemotherapie, Transtuzumab und Radiotherapie erhalten sollen, eine Reduktion ist bei schwachen alten Patientinnen möglich; der Einschluss alter Patientinnen in klinische Studien ist von Bedeutung (Sautter-Bihl et al. 2011). Therapiestrategien bei alten Patienten sollen an die Lebenserwartung angepasst werden, welche von Komorbiditäten und der physikalischen Aktivität abhängig sind. Gesunden Alte sollten die gleichen Therapien zukommen, wie jungen Patientinnen, da zu milde Therapie-Regimes zu schlechteren Behandlungsergebnissen führen (Muss H. B. 2010).

Die ständigen Neuerungen in der Therapie des Mamma-Karzinoms werden in Studien erprobt, bevor es zur Zulassung als Standardtherapie kommt. Für die Teilnahme an einer Studie bedarf es der Erfüllung verschiedener Kriterien, jedoch geschieht die Partizipation völlig freiwillig und kann auch jederzeit abgebrochen werden. Nicht jede Frau ist geeignet für die Studienteilnahme, denn es gibt je nach Studie verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien. So sind je nach Studie z.B. das Alter der Patientin, sowie das Tumorstadium von Bedeutung, in einigen Studien auch das Fehlen von Zweitmalignomen oder bösartigen Veränderung der kontralateralen Brust. Eine schriftliche Einwilligung der Patientin ist Grundvoraussetzung für die Partizipation. Ob die Studienteilnahme die Patientin in ihrer Lebensqualität beeinflusst, ist zentraler Punkt der Untersuchungen, für die Patientinnen aus verschiedenen Studien untersucht wurden und zum Vergleich eine Vielzahl, die nicht an einer Studie teilgenommen haben.

Zur Teilnahme einer Patientin an einer klinischen Studie kommt es in mehreren Schritten: In einer interdisziplinären Konferenz mit Gynäkologen, Internisten, Strahlentherapeuten und Pathologen werden die Patientinnen, welche im Brustzentrum Jena behandelt werden sollen, hinsichtlich ihrer Therapie besprochen. Erfüllt eine dieser Patientinnen die Einschlusskriterien für eine momentan laufende Studie und erfüllt keines der Ausschlusskriterien, versucht man sie für die jeweilige Studie zu rekrutieren. Im Anschluss wird der Patientin die

Studienteilnahme vorgeschlagen und sie wird ausführlich dazu aufgeklärt. Gibt sie ihr Einverständnis, wird sie zur Teilnehmerin.

2.4. Thema der Arbeit

Um einen Überblick zu erhalten, in welchem Ausmaß die Patientinnen von Nebenwirkungen betroffen sind und somit ihre Lebensqualität herabgesetzt ist, werden drei verschiedene Fragebögen, welche sich mit den verschiedenen Bereichen der Lebensqualität beschäftigen, ausgewertet. Der Vergleich von Studien- und Nicht-Studien-Patientinnen wird Aufschluss darüber geben, ob die Studien-Partizipation einen Benefit für die Lebensqualität bringt. Wie hier „Lebensqualität“ definiert wird, legen die drei verwendeten Fragebögen fest, welche die Frauen nach jedem Zyklus einer Chemotherapie ausgefüllt haben. Dafür werden die Fragebögen von 336 Patientinnen, die sich zwischen 2002 und 2008 am interdisziplinären Brustzentrum Jena einer Chemotherapie unterzogen, in die Auswertung einbezogen.

3. Ziele der Arbeit

Alle Patientinnen mit einem gesicherten Mamma-Karzinom, welche sich am interdisziplinären Brustzentrum der Universität Jena einer Chemotherapie unterzogen haben, füllten nach jedem Zyklus der zytostatischen Therapie drei verschiedene Fragebögen aus. Die Fragebögen konzentrieren sich auf verschiedene Schwerpunkte der Lebensqualität, bzw. andere Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen einer Chemotherapie bzw. einer malignen Erkrankung. Sowohl Studienteilnehmerinnen, als auch Nicht-Studienteilnehmerinnen füllten die Bögen aus. Es handelt sich um eine prospektive Evaluation der Nebenwirkungen und der Lebensqualität seit 09/2002.

Bei der Beurteilung und Auswertung der Lebensqualitätsbögen wird eine Unterteilung des Patientengutes in zwei Gruppen vorgenommen. Das sind die Gruppe der Patientinnen, die an einer klinischen Studie teilnimmt und die Gruppe, die nicht an einer klinischen Studie teilnimmt. Als Grundlage der Bewertung der Lebensqualität dienen die drei von den Patientinnen ausgefüllten Fragebögen, aus denen spezifische Punkte miteinander verglichen werden.

In dieser Dissertationsschrift gilt es, Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Studien-Teilnehmerinnen und Nicht-Studien-Teilnehmerinnen herauszufinden. Welche der beiden Gruppen hat während einer Chemotherapie die bessere Lebensqualität? Um Aussagen darüber zu erhalten, werden verschiedene Aspekte aus den Fragebögen untersucht und die Befragungsergebnisse von beiden Gruppen miteinander verglichen.

Der erste Fragebogen betrifft zwei der Hauptnebenwirkungen der Zytostatikatherapie, die Übelkeit und das Erbrechen. Hierzu werden der Tag des Zytostatikazyklus und die vier Tage danach als Vergleichsgrundlage genommen. Dies geschieht für den Verlauf einer Chemotherapie für den Zyklus eins und den Zyklus acht. Anhand der Übelkeit und des Erbrechens aus diesen beiden Zyklen soll gezeigt werden, wie sich die Symptomatik im Verlauf der Chemotherapie verbessert.

Auch bei der Auswertung des zweiten Fragebogens, welcher sich mit den „common toxicity criteria“, den toxischen Auswirkungen der Zytostatika beschäftigt, wird wieder die Unterteilung in beide Hauptgruppen, Studien-Teilnehmerinnen und Nicht-Studien-Teilnehmerinnen, unternommen. Die Auswertung soll untersuchen, welche Unterschiede

zwischen den Gruppen auftreten. Im Speziellen geht es um entzündliche Nebenwirkungen. Das entspricht im Fragebogen der Entzündung der Mundschleimhaut, der Phlebitis, den Infektionen und Abszessen, der Konjunktivitis und der Perikarditis (Fragen 2, 9, 11, 13, 17), welche zur Gruppe der entzündlichen Nebenwirkungen zusammengefasst werden. Dieser Fragebogen wird einmalig nach jedem Zyklus durch die Patientin ausgefüllt. Der Verlauf wird im Zyklus eins und im Zyklus acht untersucht. Welche signifikanten Unterschiede gibt es?

Besonderes Augenmerk wird in diesem Fragebogen noch auf den Haarausfall gerichtet, der eine der bekanntesten und auch gefürchtetsten Nebenwirkung einer zytostatischen Therapie entspricht und besonders bei Frauen eine Aussage über die Lebensqualität erlaubt. Gibt es einen Unterschied zwischen den Gruppen? Wie ist die Persistenz dieser Nebenwirkung?

Mit dem letzten Fragebogen, bei dem es sich um den QLQ-C30, einen standardisierten Fragebogen der WHO zur Lebensqualität bei Patienten mit Malignomen, handelt, soll die körperliche Aktivität von Studien-Teilnehmerinnen während einer Chemotherapie mit der Aktivität der Nicht-Studien-Patientinnen verglichen werden. Das betrifft die Fragen eins bis fünf, welche verschiedene Aspekte physischer Selbständigkeit erfragen und zu einem gemeinsamen Auswertungskriterium zusammengefasst werden.

Im nächsten Schritt soll der Alltag der Teilnehmerinnen an einer Studie, d.h. ihren Hobbys, Alltagsbeschäftigungen und beruflichen Tätigkeiten während der Chemotherapie mit dem der Vergleichsgruppe untersucht werden. Das betrifft die Fragen sechs und sieben. Ein Vergleich von Zyklus eins und Zyklus sechs ist hierfür vorgesehen.

Zusätzlich werden die sozialen Aspekte ausgeleuchtet, das betrifft sowohl den Kreis der Familie, als auch den Kreis der Freunde (Fragen 26/27). Ist eine der Vergleichsgruppen im Sozialleben weniger beeinträchtigt?

Vier Fragen im Bogen widmen sich der emotionalen Stabilität und erlauben so eine Aussage über Reizbarkeit, Depression, Niedergeschlagenheit und quälende Sorgen. Welche Unterschiede kann man herausarbeiten?

Grundvoraussetzung für eine gute Lebensqualität und die Teilnahme am sozialen Leben ist eine relative Schmerzfreiheit. Gibt es Unterschiede im Schmerzverhalten (Fragen 9/19)?

Weitere Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Zusätzlich zu Übelkeit und Erbrechen werden Appetitmangel, Obstipation und Diarrhoe erfragt, welche alle zu einem gemeinsamen Bewertungskriterium zusammengefasst werden. Der Vergleich der Zyklen eins und sechs soll die Erkenntnis bringen, ob es bei den Nicht-Studien-Patientinnen zu einer stärkeren Symptomprogredienz kommt.

Zentraler Punkt des WHO-Lebensqualitätsbogens sind die Fragen nach globalem Gesundheitszustand und Lebensqualität. Bei der Auswertung dieser beiden Fragen soll sich zeigen, ob die Nicht-Studien-Teilnehmerinnen zu der Gruppe gehören, welche mit ihrem Gesundheitszustand weniger zufrieden sind und ihre Lebenssituation als schlechter einschätzen.

Des Weiteren zeige ich auf, ob ein höherer Anteil der Studien-Patientinnen die Fragebögen vollständig und korrekt ausgefüllt haben, was einen Ansatz für die bessere Betreuung und eine umfangreichere Aufklärung der Studien-Gruppe bringen kann.

Nach der Auswertung der verschiedenen Aspekte der Lebensqualität mit Hilfe der drei Fragebögen und dem Vergleich der beiden Gruppen, Studien- und Nicht-Studien-Patientinnen, wird sich zusammenfassend eine Aussage über Unterschiede der Lebensqualität der beiden Gruppen machen lassen.

Die Gründe für die Lebensqualitätsdifferenzen zwischen den beiden Gruppen werden aufgeführt und Erklärungen dieser Unterschiede diskutiert.

4. Material und Methodik

4.1. Patienten

Untersucht werden 336 Patienten, ausschließlich weiblich, mit einem gesicherten Mamma-Karzinom, die sich am interdisziplinären Brustzentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena einer Chemotherapie unterzogen. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, welche die Therapie ab 2002 begannen und bis einschließlich März 2008 beendeten. Der Einschluss ist unabhängig von Erkrankungsstadium, Voroperationen, stattgefundener Bestrahlungen oder auftretender Metastasierung oder Zweitmalignome. Sowohl alle Nicht-Studien-Teilnehmerinnen, als auch die Studien-Teilnehmerinnen wurden in die statistischen Untersuchungen integriert, unabhängig von der Art der Mamma-Karzinom-Studie. Auch der Todesfall oder das Beenden der Chemotherapie vor geplantem Ende aus verschiedenen Gründen gilt nicht als Ausschlusskriterium, ebenso ein Zurückziehen der Einwilligung zur Studienteilnahme, welche zu jedem Zeitpunkt freiwillig ist. Die Anzahl der Zyklen variiert bei den Patientinnen von mindestens zwei bis maximal 21 Zyklen.

Bei den 336 Patientinnen handelt es sich um 141 Studien-Teilnehmerinnen und 195 Patientinnen, welche nicht an einer klinischen Studie teilnahmen. Der Alters-Mittelwert zum Zeitpunkt des ersten Zyklus der Studien-Patientinnen ist zum Zeitpunkt des ersten Zyklus 52,85 Jahre, der Median 53,51 Jahre. Die Vergleichsgruppe hat einen Alters-Mittelwert von 55,54 Jahren, der Median liegt bei 56,63 Jahren.

4.2. Datenerhebung

Als Untersuchungsmaterial dienten Akten aus dem Archiv des interdisziplinären Brustzentrums der gynäkologischen Universitätsklinik Jena. Alle archivierten Akten von Frauen, die sich im Zeitraum von 2002 bis 2008 aufgrund eines Mamma-Karzinoms einer Chemotherapie unterzogen, wurden untersucht und ausgewertet. Dabei wurden Nachname, Geburtsdatum, Art der Chemotherapie (mit Unterscheidung Studien-Teilnahme ja/nein), Daten aller Chemotherapie-Zyklen und zytostatische Medikamente erhoben. Im weiteren Verlauf erfolgten die Zuordnung der drei verschiedenen Fragebögen zur Lebensqualität zu dem jeweiligen Chemotherapie-Zyklus und die Dokumentation der Bewertung der Patientin mittels Access 2003. Nach durchgeführter Therapie bekommt die Patientin die Fragebögen, um in den Folgetagen den zurückliegenden Zyklus zu beurteilen. Die Fragebögen enthalten

eine unterschiedliche Anzahl an Fragen, die sich auf Aspekte der Lebensqualität eines Menschen beziehen. Die erkrankten Frauen wurden angehalten, diese regelmäßig auszufüllen, um eine vollständige Dokumentation und einen Qualitätsverlauf zu erhalten. Alle Patientinnen erhielten dabei die gleichen Fragebögen.

4.3. Studien

Für die Teilnahme an einer klinischen Studie existieren exakt festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien. Diese variieren zwischen den Studien und definieren, welche Anforderungen für die Teilnahme erfüllt sein müssen und welche von der Studienteilnahme ausschließen. Dabei handelt es sich um das Alter des Teilnehmers, das Erkrankungsstadium, häufig den Rezeptorstatus, Grenzwerte für Laborparameter und in jedem Fall die schriftliche Einwilligung, außerdem eine Vielzahl studienspezifischer Kriterien. Ausschlusskriterien sind bekannte Nebendiagnosen oder Allergien auf verwendete Substanzen, fehlende Einwilligung, Erkrankungsstadien die nicht den Einschlusskriterien entsprechen, studienabhängig Inoperabilität, diverse Vorbehandlungen, Teilnahme an anderen klinischen Studien.

Es sind folgende Studien, an denen am Brustzentrum Jena im oben genannten Zeitraum Patientinnen teilnahmen: Gepar Quattro, Techno, NNBC, Untch Prepare, Success, Gain, Hedon, Adebar und Bond 006. Zwischen den Studien wird nicht unterschieden, es gibt lediglich die Zuteilung „Studie ja“ oder „Studie nein“.

4.4. Fragebögen

Wie bereits erwähnt, werden drei verschiedene Fragebögen in die Untersuchungen eingeschlossen. Zu Beginn jedes Bogens befinden sich kurze Erläuterungen des Fragebogens, sowie eine Anleitung zum korrekten Ausfüllen. Zusätzlich werden die Bögen durch ärztliches Personal mit der Patientin besprochen und erläutert.

4.4.1. Fragebogen Übelkeit/Erbrechen

Bei dem ersten verwendeten Fragebogen handelt es sich um ein internes Formular der Universität Jena, welches Aufschluss über empfundene Übelkeit und stattgefundenes Erbrechen im Anschluss an den Chemotherapie-Zyklus gibt. Es handelt sich dabei um zwei der als am meisten belastenden empfundenen Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie (Feeney et al. 2007). Durch die oben genannten Zeitpunkte, an denen die Bögen ausgefüllt

werden, erlangt man einen Ausgangswert vor stattgehabter zytostatischer Therapie und einen Verlauf von Übelkeit und Erbrechen während der Therapiezyklen.

Bewertet wird zunächst der Tag des Zyklus. Hierbei dokumentiert die Patientin, wie häufig sie an diesem Tag Übelkeit empfunden hat und wie häufig sie erbrochen hat. Diese zwei Fragen werden jeweils mit einer Ziffer beantwortet. Bei folgenden Fragen des Bogens wird die Belastung durch Übelkeit und Erbrechen mit einer Markierung auf einer Skala eingezeichnet. Übelkeit und Erbrechen werden separat erfragt für den Tag der Chemotherapie und jeweils an den vier folgenden Tagen. Die Skala ist neun Zentimeter lang und zu Beginn und am Ende durch einen Punkt abgeschlossen. Die linke Begrenzung der Skala, also der Beginn, ist mit „nicht beeinträchtigt“ betitelt, die rechte Begrenzung mit „könnte nicht schlimmer sein“. Je weiter sich das gesetzte Kreuz der Patientin auf der linken Seite befindet, desto weniger fühlt sie sich von aufgetretener Übelkeit, bzw. stattgehabtem Erbrechen in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Es handelt sich also um eine visuelle analoge Skala.

Bei der Auswertung dieses Bogens wurde mit einem Maßstab die Entfernung des von der Patientin gesetzten Kreuzes zum Startpunkt bestimmt und mit der Ziffer der Zentimeterentfernung versehen. Es wurden dem entsprechend Ziffern von Null bis Neun vergeben, eine nicht ausgefüllte Skala wurde in der Datensammlung mit „999“ betitelt. Bei Entfernungen vom Nullpunkt, welche keinen ganzen Zentimeter ergaben, wurde bis zu einer Länge von +0,49cm zur nächstniedrigen Ziffer abgerundet und von +0,5cm bis +0,99cm zur nächsthöheren Ziffer aufgerundet, so dass ganze Ziffern dokumentiert werden konnten.

4.4.2. Fragebogen Toxizität

Bei dem zweiten verwendeten Fragebogen handelt es sich um einen Toxizitätsbogen, welcher die eine Auswahl der common toxicity criteria der WHO erfragt. Im Fragebogen sind 23 mögliche Nebenwirkungen aufgelistet, die alle einzeln bewertet werden sollen. Für die Bewertung gibt es fünf Kategorien, welche die Ausprägung der jeweiligen Nebenwirkung beschreiben. Wenn die betreffende Nebenwirkung bei der Patientin nicht ausgeprägt ist, entspricht das dem Grad null, eine geringe Ausprägung entspricht Grad eins, eine mäßige Grad zwei, eine ausgeprägte Grad drei und eine lebensbedrohliche Ausprägung entspricht Grad vier. In der Datensammlung werden die Grade in den gleichen Ziffern dokumentiert. Wurde eine Zeile des Fragebogens durch die Patientin nicht ausgefüllt oder fehlerhaft ausgefüllt, so wird das Ergebnis mit „999“ dokumentiert. Fehlerhaft heißt in diesem Fall, dass

mehr als ein Kreuz pro Nebenwirkung gesetzt wurde und so keine eindeutige Zuordnung zur Ausprägung der Nebenwirkung möglich ist.

4.4.3 Fragebogen Lebensqualität

Bei dem dritten verwendeten Fragebogen handelt es sich um den QLQ-C30 der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zur Beurteilung von Lebensqualität (Poorkiani et al. 2010) bei Patienten mit verschiedenen Malignomen (Demirci et al. 2011, Eyigor et al. 2010, Alawadhi et al. 2010), ein krankheitsspezifischer Bogen (Teckle et al. 2011). Entwickelt wurde er 1993 von europäischen Onkologen der EORTC und seither mehrfach verändert (Høyer et al. 2011). Die ursprüngliche Form des Fragebogens ist in englischer Sprache, mittlerweile übersetzt in viele andere Sprachen. EORTC-Fragebögen sind geprüft und haben eine hohe Reliabilität (Demirci et al. 2011). Hierbei handelt es sich um insgesamt 30 Fragen (Kawaguchi et al. 2012, Glangkarn et al. 2011), die sich mit den unterschiedlichen, multidimensionalen (Teckle et al. 2011) Bereichen beschäftigen, die die Lebensqualität eines Menschen ausmachen. Jede der Fragen soll von der Patientin mit einem Kreuz versehen werden, für welches vier Kategorien zur Verfügung stehen (Demirci et al. 2011). Mit dem gesetzten Kreuz in einer dieser Kategorien bekundet die Patientin das Ausmaß ihrer Zustimmung oder Ablehnung zur gestellten Frage. Jede der Fragen ist als Negativereignis formuliert, d.h. eine Ablehnung bedeutet gute Lebensqualität und eine Zustimmung ist mit schlechter Lebensqualität assoziiert. Auch hier werden die Kategorien in der Datensammlung mit Ziffern dokumentiert.

Antwortmöglichkeiten für die Patientin beginnen mit größtmöglicher Ablehnung der gestellten Frage und sind mit „überhaupt nicht“ betitelt, was in der Datensammlung mit „0“ dokumentiert wird. Nächstmögliche anzukreuzende Antwort ist mit „wenig“ betitelt und assoziiert mit geringer Zustimmung, welche mit einer „1“ dokumentiert wird. Im Folgenden noch „mäßig“, bzw. „sehr“, welche mit noch größerer Zustimmung zur Frage assoziiert sind und mit „2“, bzw. „3“ dokumentiert werden. Jede nicht oder fehlerhaft ausgefüllte Zeile bedeutet in der Dokumentation wieder „9“. Als fehlerhaft werden alle mehrfach bzw. nicht eindeutig angekreuzten Fragen bewertet. Separat davon sind die letzten zwei Fragestellungen zur globalen Lebensqualität (Albert et al. 2011) zu betrachten. Es gibt sieben Antwortmöglichkeiten, welche im Fragebogen mit den Ziffern 1-7 (Glangkarn et al. 2011) betitelt sind und mit den gleichen Ziffern in die Datensammlung übernommen werden. Auch hier wieder die Dokumentation mit „999“ bei nicht oder fehlerhaft ausgefüllten Fragen. Die

„1“ entspricht in diesen Fällen einem schlechten Befinden, die „7“ einem ausgezeichneten Zustand (Zhao et al. 2012).

In der Originalversion ergeben die Messwerte des EORTC QLQ-C30 Werte im Bereich von 0-100 (David et al. 2011), welche anhand einer standardisierten Anleitung ausgewertet werden können und so vergleichbar sind (Kawaguchi et al. 2012). Hohe Werte für die function scores sprechen hier für gute Lebensqualität, während hohe Werte in den symptom scores schlechte Lebensqualität repräsentieren (David et al. 2011, Demirci et al. 2011).

Die dreißig Fragen des Bogens werden in Subkategorien unterteilt. Globaler Gesundheitsstatus, „functional scales“ und „symptom scales“ (Kubon et al. 2012, Park 2012 et al.), außerdem noch „single item measures“. Die fünf „functional scales“ (Kawaguchi et al. 2012, Nuzzo 2011, Kornblith et al. 2011) sind physische Leistungsfähigkeit, Rollenfunktion, emotionale, kognitive und soziale Funktionalität. In sog. „symptom scales“, von denen im QLQ-C30 neun vorhanden sind (Kawaguchi et al. 2012, Høyer et al. 2011), sind verschiedene Symptome, die durch eine maligne Erkrankung verursacht werden können, erfragt. Müdigkeit/Erschöpfung, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Stuhldysfunktionen (Diarrhoe/Obstipation) und finanzielle Schwierigkeiten werden erfragt (Park et al. 2012). Die Symptome sind noch zu unterteilen in „symptom scales“ (Abgeschlagenheit, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen) und „single items“ (Dyspnoe, Müdigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Probleme) (Zhao et al. 2012).

Die letzten beiden Fragestellungen beschäftigen sich mit dem globalen Gesundheitsstatus der Patientin (Albert et al. 2011). Die Fragen beziehen sich auf die zurückliegende Woche und erfragen Gesamtgesundheitszustand und Gesamtlebensqualität. Sie geben eine Zusammenfassung der zuvor gestellten Fragen und erlauben der Patientin durch eine differenziertere Skalierung eine genauere Aussage.

4.5. statistische Auswertung

Die Fragebögen werden in der statistischen Auswertung separat betrachtet. Als Tool dieser Auswertung dient die Statistiksoftware SPSS, Version 15. Außerdem wurde Microsoft Excel verwendet. Spezifische Sachverhalte aus den Fragebögen werden aufgegriffen und werden so einen Vergleich zwischen den zwei Hauptgruppen erlauben. Hierzu wurden zunächst

Hypothesen aufgestellt, um im Anschluss mit Hilfe statistischer Tests die Gruppen objektiv unterscheiden zu können, bzw. festlegen zu können, ob auftretende Unterschiede nur zufällig zustande kamen. Trifft eine Nullhypothese zu, so kann man zwischen den Gruppen nicht unterscheiden, bzw. handelt es sich bei Schwankungen zwischen den Gruppen um zufällige Schwankungen. Im umgekehrten Fall musste die Nullhypothese abgelehnt werden und eine alternative Hypothese erwogen werden.

Verwendete Testverfahren sind der Chi-Quadrat-Test, sowie verschiedene nicht parametrische Tests.

Mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft man die Unabhängigkeit von zwei Variablen. Man kann prüfen, ob eine Verteilung der erwarteten Verteilung entspricht. Ist dies der Fall, so kann man von einer Unabhängigkeit sprechen. Wenn es keine Normalverteilung gab, wurden nichtparametrische Tests angewandt.

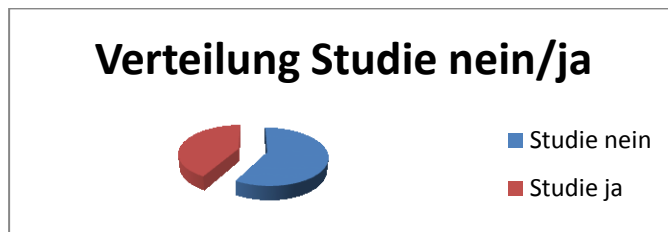
Unter anderem wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Es handelt sich hierbei um einen nichtparametrischen Hypothesentest, bei dem zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen werden (Loh et al. 2011). Die statistische Signifikanz wird für $p=0,05$ festgesetzt. $p<0,05$ gilt als statistisch signifikant, d.h. die Nullhypothese musste verlassen werden.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben wurde ebenfalls verwendet, es handelt sich auch um einen nichtparametrischen Test. Mit zwei verbundenen Stichproben wird die Gleichheit zur Grundgesamtheit geprüft.

5. Ergebnisse

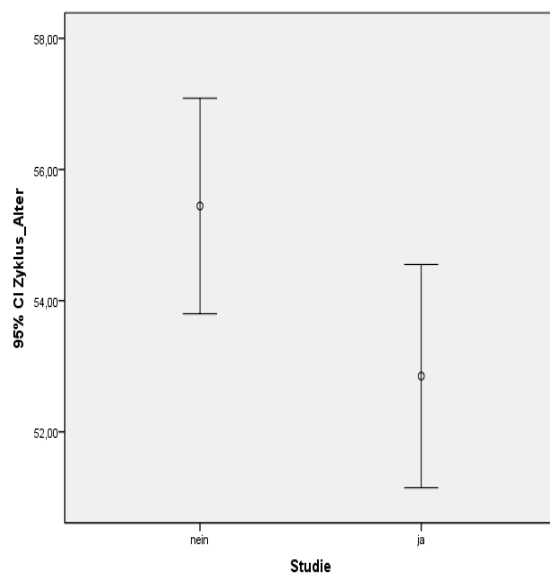
5.1. Einteilung in Vergleichsgruppen

Zunächst wurden alle 336 Patientinnen in zwei Hauptgruppen eingeteilt; das sind 195 Patientinnen, die nicht an einer Studie teilnahmen und 141 Patientinnen, welche an einer klinischen Studie partizipierten.



5.2. Alter der Patientinnen

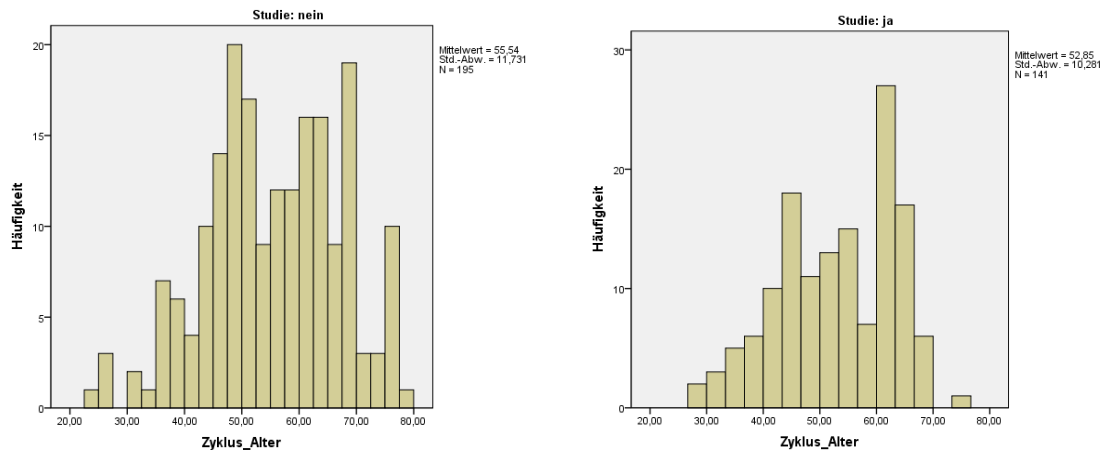
Die Nicht-Studien-Patientinnen haben einen Alters-Mittelwert zum Zeitpunkt des ersten Zyklus von 55,54 Jahren und einen Alters-Median von 56,63 Jahren. Die Vergleichsgruppe ist zum ersten Zyklus 52,85 Jahre alt mit einem Median von 53,51 Jahren.



Die jüngste Patientin bei den Nicht-Studien-Patientinnen ist zum Zeitpunkt des ersten Zyklus 23,95 Jahre alt und die älteste 77,97 Jahre. Die jüngste Studien-Teilnehmerin ist 28,75 und die älteste 75,71 Jahre alt.

Der T-Test für Mittelwertgleichheit ergibt mit einem $p=0,03$ einen signifikanten Unterschied im durchschnittlichen Alter der Vergleichsgruppen.

Die Altersverteilung sieht wie folgt aus:



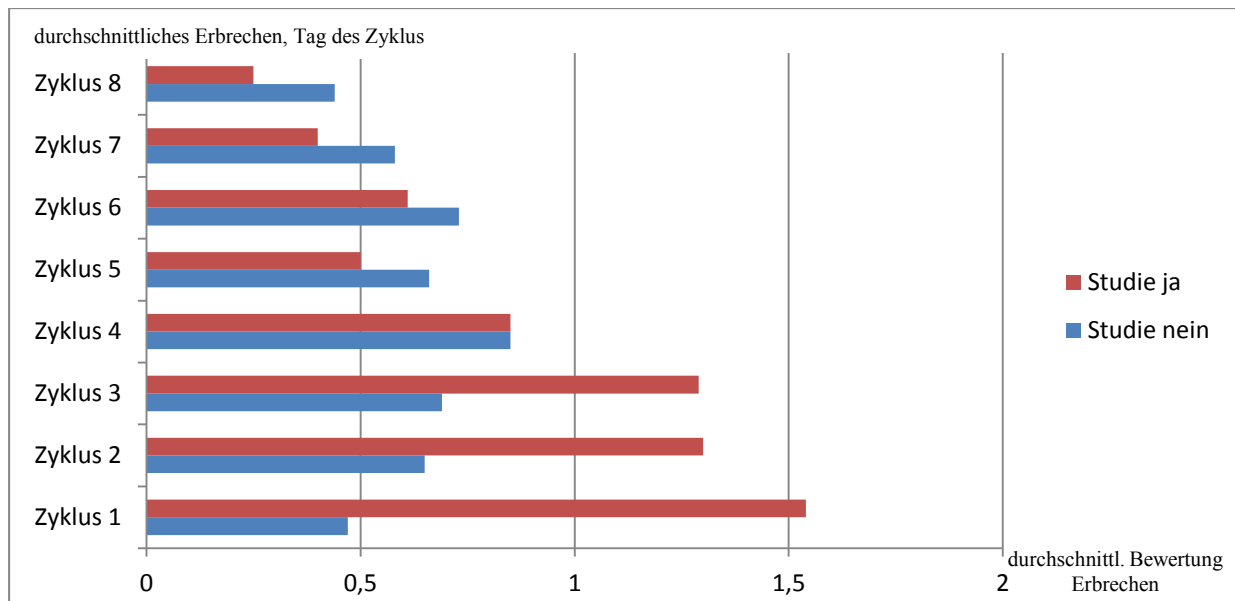
5.3. Auswertung der Fragebögen

5.3.1. Ergebnisse zu Fragebogen Übelkeit/Erbrechen

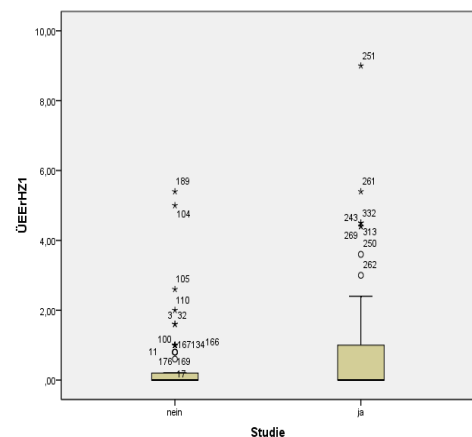
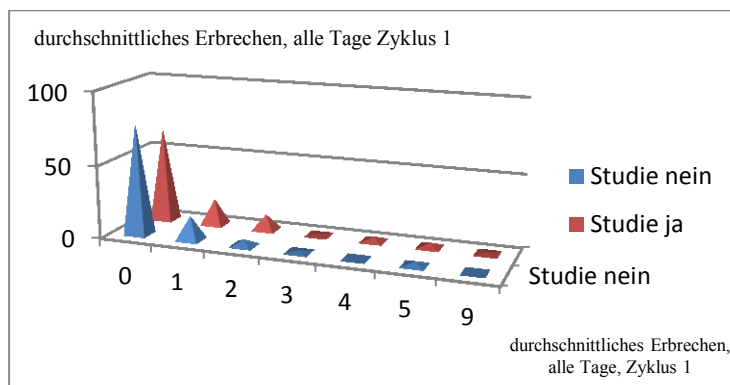
5.3.1.1. Erbrechen

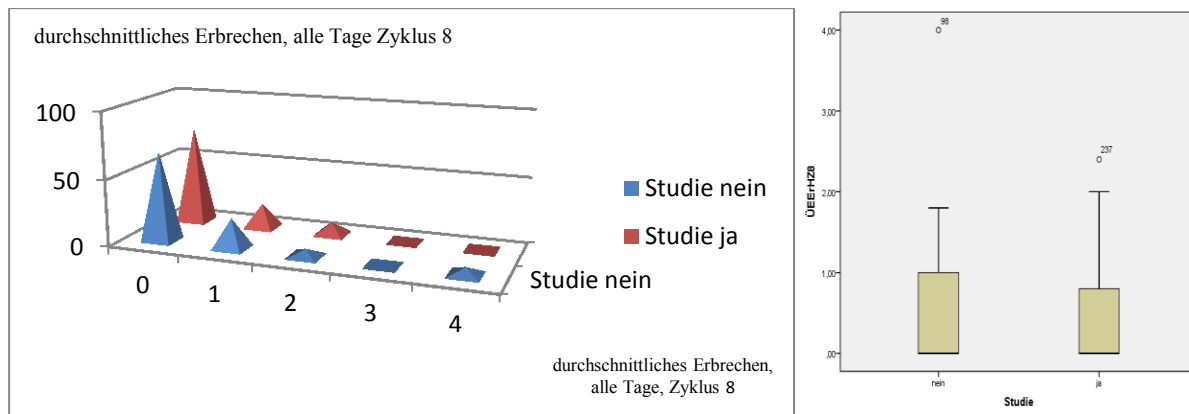
Aus dem Fragebogen zu Übelkeit und Erbrechen wird als nächstes das Item „Erbrechen“ ausgewertet.

Separat wird das Erbrechen für den Tag des Zyklus für die Zyklen eins bis acht ausgewertet. Hier zeigt sich, dass die Studien-Patientinnen in den ersten drei Zyklen durch Erbrechen mehr beeinträchtigt sind, als die Vergleichsgruppe. Die Patientinnen, die nicht an einer Studie partizipieren, haben im Durchschnitt im Zyklus eins einen Wert von 0,47 angegeben, im Zyklus zwei 0,65 und im Zyklus drei 0,69. Ihre Vergleichsgruppe gibt für den Zyklus eins 1,54 an, für den Zyklus zwei 1,3 und für den Zyklus drei 1,29. Zyklus vier wird von beiden Gruppen mit 0,85 gleich bewertet und ab dem fünften sind es die Studien-Teilnehmerinnen, die sich durch das Erbrechen weniger eingeschränkt fühlen.



Bei der Zusammenfassung aller Tage für Zyklus eins und acht zeigen sich folgende Werte: 75,7% der Nicht-Studien-Patientinnen, aber nur 63,9% der Studien-Patientinnen kreuzen im Zyklus eins durchschnittlich an den Tagen null bis vier nach dem Zyklus „0“ an, im Zyklus acht sind es allerdings nur noch 66,7% der Nicht-Studien-Gruppe aber 72,7% der Vergleichsgruppe. Das zum Zyklus eins kaum beeinträchtigende Erbrechen der Nicht-Studien-Gruppe wandelt sich im Verlauf zu Zyklus acht zu einer stärkeren Beeinträchtigung, als bei der Studien-Gruppe.



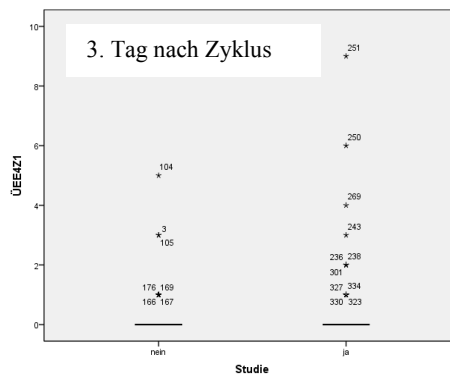
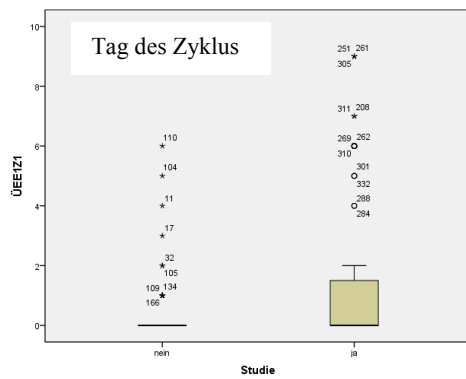


Mit dem Mann-Whithney U-Test zeigt sich im Zyklus eins ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Mit einem $p=0,046$ ist die Studiengruppe signifikant stärker durch Erbrechen eingeschränkt. Im Zyklus acht mit einem $p=0,561$ ist die Einschränkung in beiden Gruppen gleich stark.

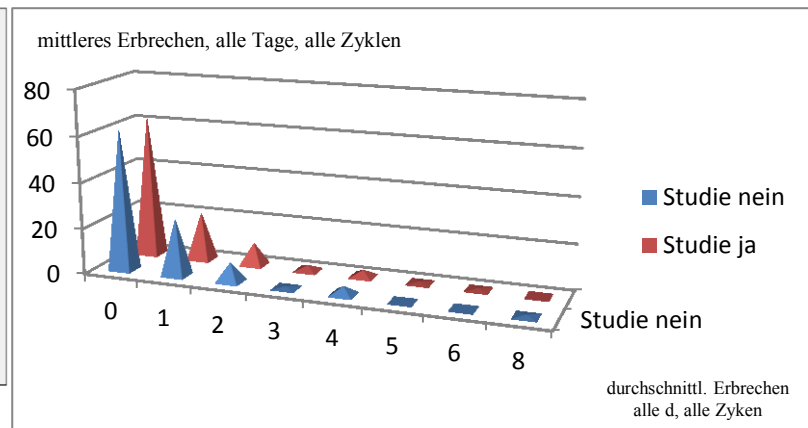
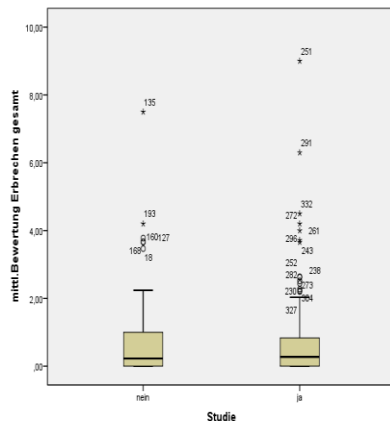
Im nächsten Ansatz wird der Tag des Zyklus eins mit dem dritten Tag nach Zyklus eins von beiden Gruppen verglichen. Hier zeigt sich, dass am Zyklustag 75,7% und am dritten Tag nach Zyklus 79,7% der Nicht-Studien-Patientinnen nicht vom Erbrechen eingeschränkt sind, also „0“ ankreuzten. In der Vergleichsgruppen sind es am Tag des Zyklus 63,7% und am dritten Tag danach 80,4%, es kam also zu einer deutlichen Verbesserung bei der Studien-Gruppe bei zuvor deutlich stärkerer Einschränkung.

Im Hypothesentest (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben) ist bei der Nicht-Studien-Gruppe kein signifikanter Unterschied im Erbrechen zwischen Zyklus eins und vier am Tag des Zyklus ($p=0,591$). Anders bei der Vergleichsgruppe mit $p=0,01$, bei der ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Zyklen besteht.

Mit dem Mann-Whithney-U-Test zeigt sich beim Vergleich der Nicht-Studien- und Studien-Patientinnen mit $p=0,032$ ein signifikanter Unterschied beim Erbrechen am Tag des Zyklus eins, die Studien-Gruppe fühlt sich signifikant stärker eingeschränkt. Am dritten Tag nach Zyklus eins zeigt sich mit $p=0,963$ kein signifikanter Unterschied mehr im Erbrechen bei den beiden Vergleichsgruppen.

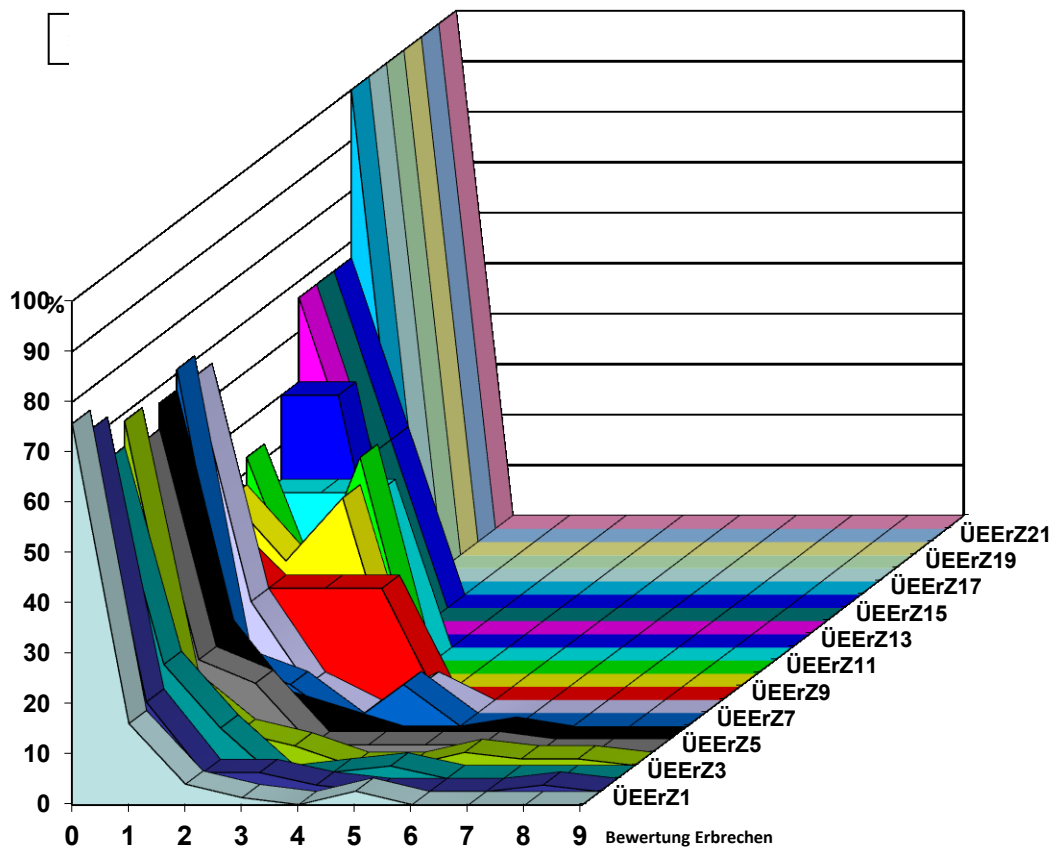


Zusammenfassend wurden pro Patientin alle Werte für Erbrechen aus den Tagen null bis vier nach dem Zyklus addiert, und zwar von allen Zyklen, um einen Durchschnittswert zu ermitteln. Dieser Wert ist definiert als ÜEEr, er ist gerundet auf ganze Zahlen. Bei Vergleich von Studien- und Nicht-Studien-Patientinnen fallen keine Unterschiede bei Erbrechen auf. In der Gruppe der Nicht-Studien-Patientinnen kreuzten 61,5% durchschnittlich „0“ an, litten also nicht an Übelkeit. 24,8% hatten eine Durchschnittsübelkeit von „1“, 8,3% von „2“, 0,9% von „3“, 3,7% von „4“ und 0,9% von „8“. Bei den Patientinnen, die an einer klinischen Studie teilnahmen, kreuzten 61,7% durchschnittlich „0“ an, 21,1% die „1“, 9,8% die „2“, 2,3% die „3“, 3% die „4“, und jeweils 0,8% die „5“ und „6“.



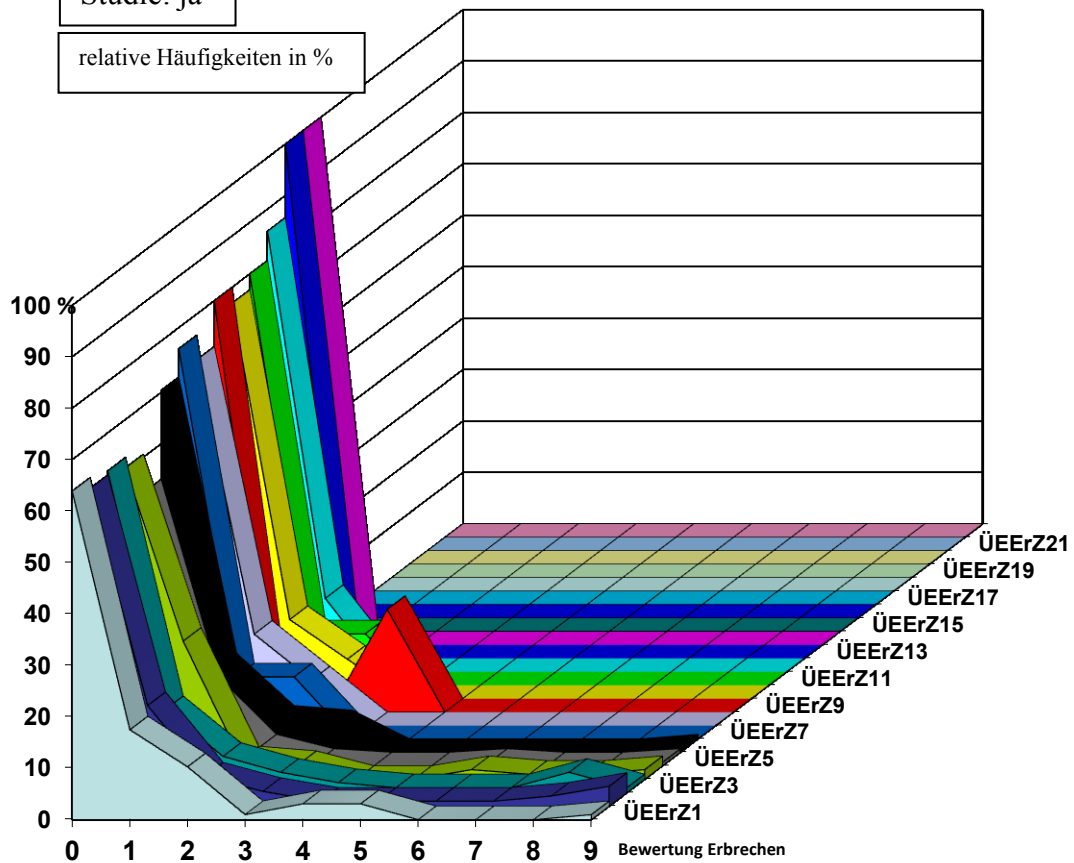
Mit $p=0,478$ zeigt sich beim Erbrechen gemittelt für alle Tage und alle Zyklen kein signifikanter Unterschied, beide Gruppen fühlen sich in gleichem Maße eingeschränkt.

Studie: nein



Studie: ja

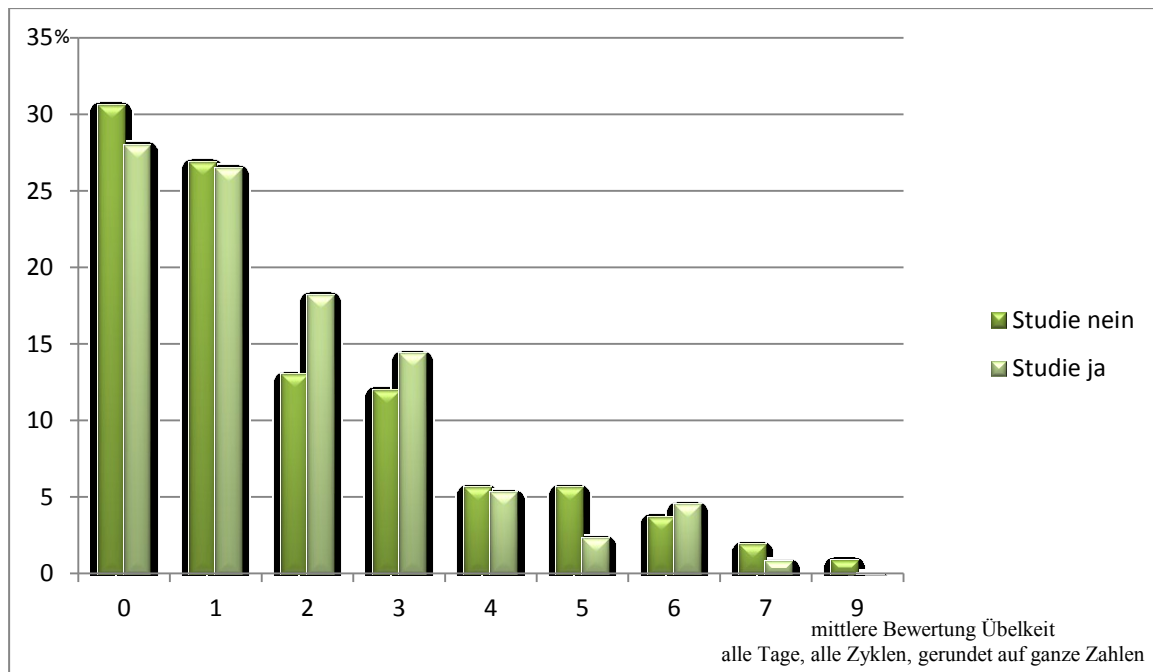
relative Häufigkeiten in %



Auffällig in der Nicht-Studien-Gruppe ist das Hervortreten der Zyklen 9-12, bei denen es im Vergleich zu den vorherigen Zyklen und auch im Vergleich zur Studiengruppe plötzlich zu einer verstärkten Einschränkung durch Erbrechen kommt. Auffällig bei der Studien-Gruppe lediglich Zyklus neun mit leicht hervortretender Verstärkung des Erbrechens.

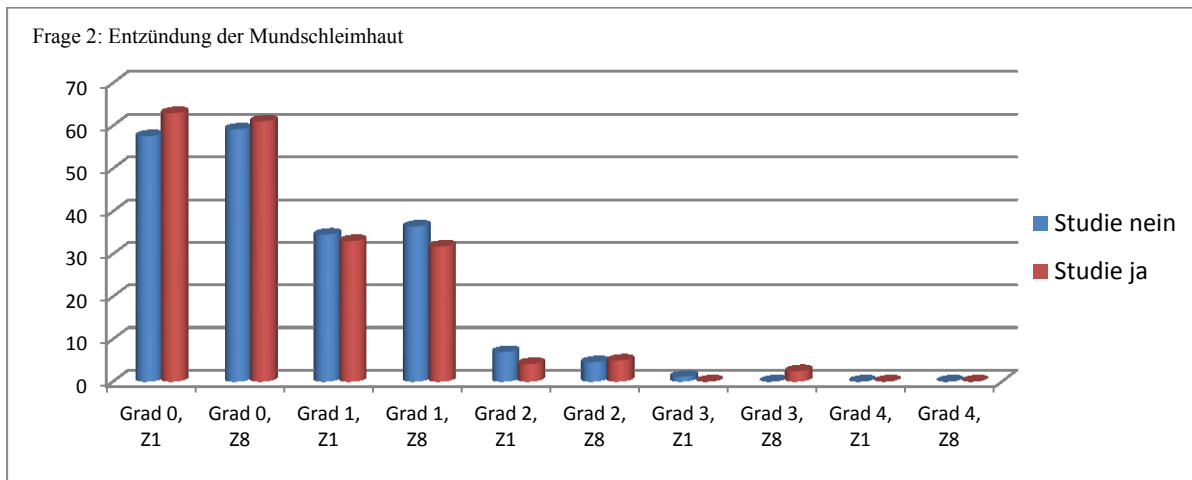
5.3.1.2. Übelkeit

Im gleichen Fragebogen wird noch die Stärke der Beeinträchtigung durch Übelkeit erfragt. Ähnliche Ergebnisse wie bei Erbrechen treten bei der Zusammenfassung aller Zyklen und aller Tage (Tag null bis vier nach Zyklus) hervor. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Keine Signifikanz im Chi²-Test mit $p=0,757$.

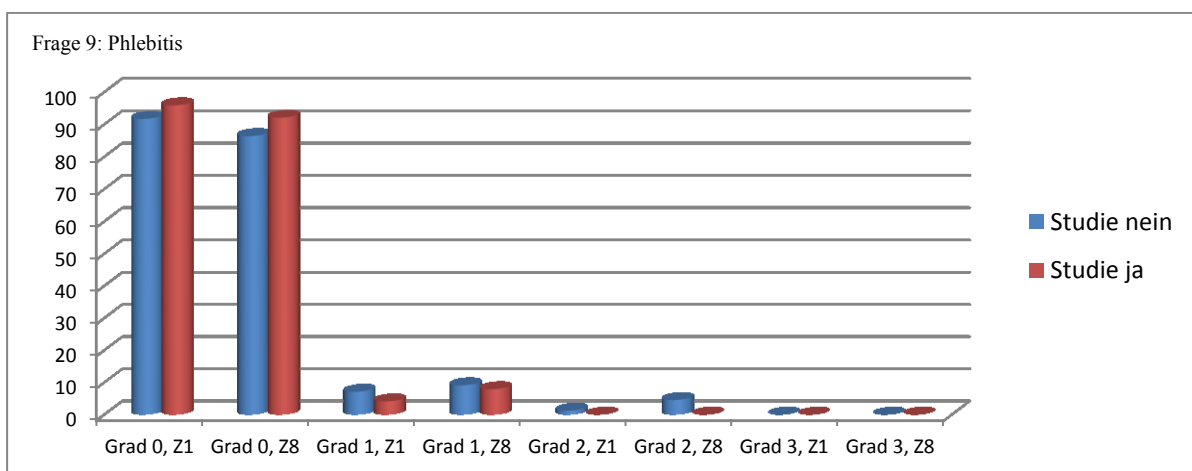


5.3.2. Ergebnisse zu Fragebogen Toxizität

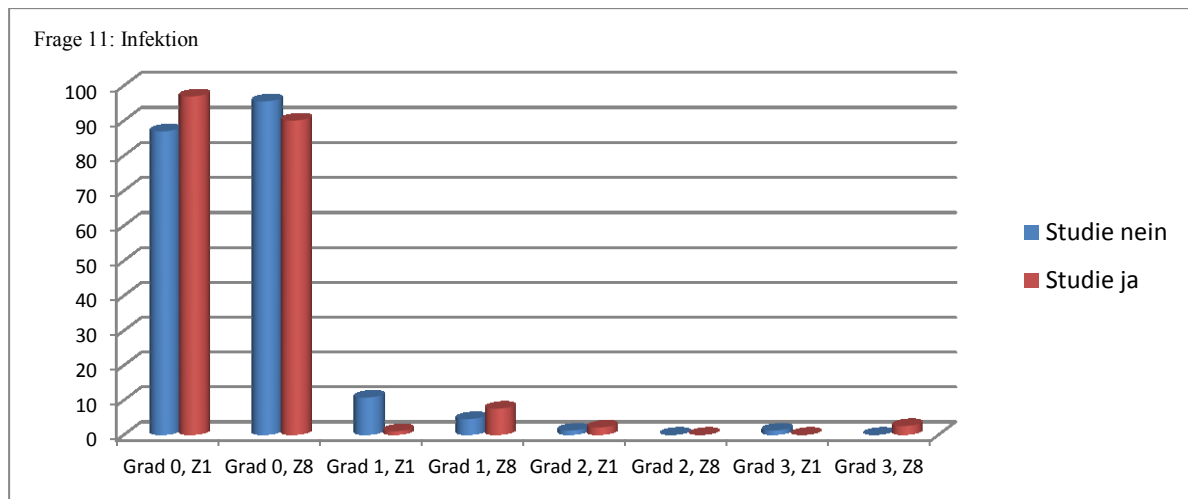
5.3.2.1. Entzündung



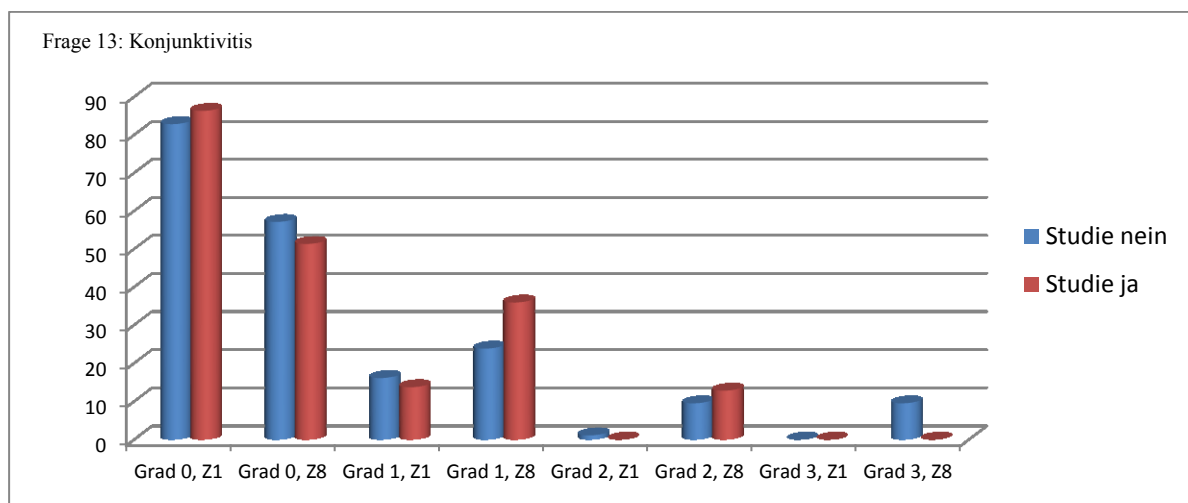
Keine Unterschiede bei Entzündung der Mundschleimhaut zwischen den Vergleichsgruppen. Sowohl Studien-, als auch Nicht-Studien-Patientinnen leiden gleichermaßen daran. Es zeigt sich bei beiden Gruppen keine Veränderung des Symptoms von Zyklus eins auf Zyklus acht.



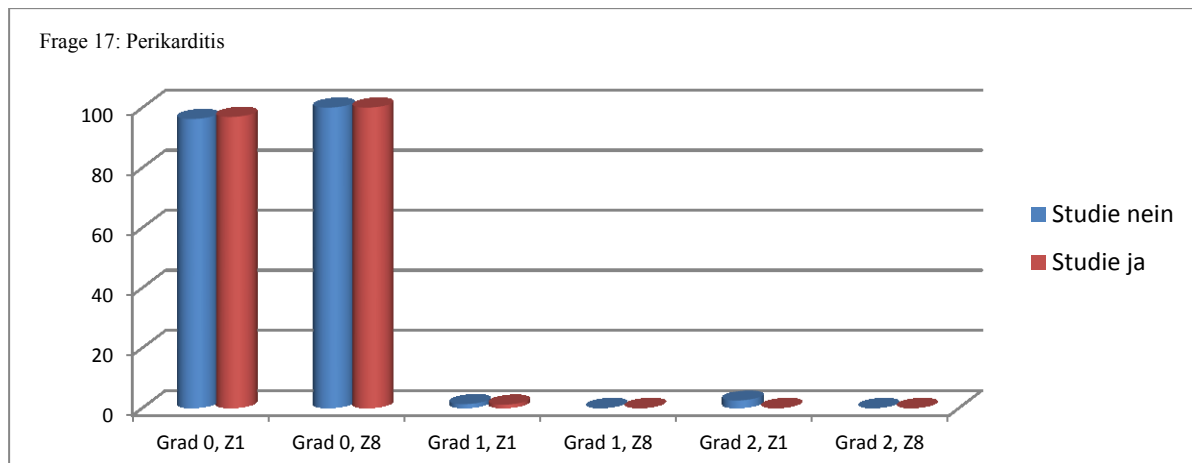
Die Phlebitis betrifft beide Gruppen gleich mild. 91,7% der Nicht-Studien-Patientinnen und 95,9% der Studien-Patientinnen leidet im Zyklus eins überhaupt nicht unter einer Phlebitis. Immerhin noch 86,4% der Nicht-Studien- und 92,1% der Studien-Teilnehmerinnen ist auch im Zyklus acht noch symptomfrei.



Auch die Infektion (Abszesse) sind eine toxische Nebenwirkung, von der nur wenige Patientinnen betroffen sind. Bei den Nicht-Studien-Patientinnen sind im Zyklus eins 86,9% und im Zyklus acht 95,5% symptomfrei, es kam also zu einer Verbesserung. Von den Studien-Teilnehmerinnen sind im Zyklus eins 96,9% und im Zyklus acht 90% symptomfrei, es zu einer Progredienz des Symptoms.



Die Konjunktivitis schränkt die Vergleichsgruppen gleichermaßen ein. Bei diesem Toxizitätskriterium kann man eine Beschwerdeprogredienz von Zyklus eins auf acht beobachten, was ebenfalls beide Gruppen betrifft. Im Zyklus eins sind noch 82,8% der Nicht-Studien- und 86,3% der Studien-Patientinnen symptomfrei. Im Zyklus acht sind es nur noch 57,1% der Nicht-Studien- und 51,3% der Studien-Patientinnen symptomfrei. Annähernd die Hälfte der Patientinnen aus beiden Gruppen ist nach acht Zyklen von der Konjunktivitis betroffen.



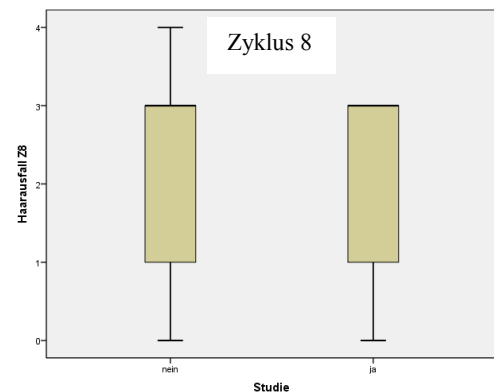
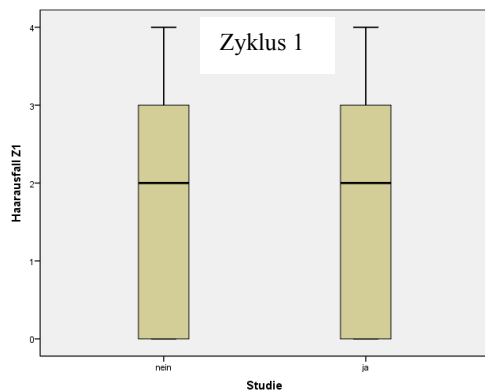
Bei der Perikarditis als letztes Item der entzündlichen toxischen Nebenwirkungen zeigt sich erneut kein Unterschied zwischen Studie-Partizipantinnen und der Vergleichsgruppe. Deutlich über 90% beider Gruppen sind im Zyklus eins symptomfrei, im Zyklus acht leidet keine der Patientinnen mehr unter entzündlichen Symptomen des Herzens.

Zur Überprüfung der Ergebnisse dient der Mann-Whitney-U-Test, der Hypothesen Test für unabhängige Stichproben. Im Zyklus eins gibt es mit $p=0,106$ bei den Entzündungsparametern zwischen Studie=nein und Studie=ja keine signifikanten Unterschiede. Das gilt auch für den Zyklus acht mit $p=0,732$. Mit $p=0,732$ ist auch der Unterschied zusammengekommen für alle Zyklen zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant.

5.3.2.2. Haarausfall

Zwischen den Vergleichsgruppen ist beim Haarausfall kein Unterschied zu erkennen, Studien- und Nicht-Studien-Patientinnen geben in beiden Zyklen gleiche Stärken dieser Nebenwirkung an. Zu unterscheiden ist die Stärke des Haarausfalles, welcher in Zyklus acht stärker ist, als in Zyklus 1.

Im Hypothesentest sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Im Zyklus eins mit $p=0,96$ und im Zyklus acht $p=0,802$ sind die Nullhypothesen beizubehalten, d.h. es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

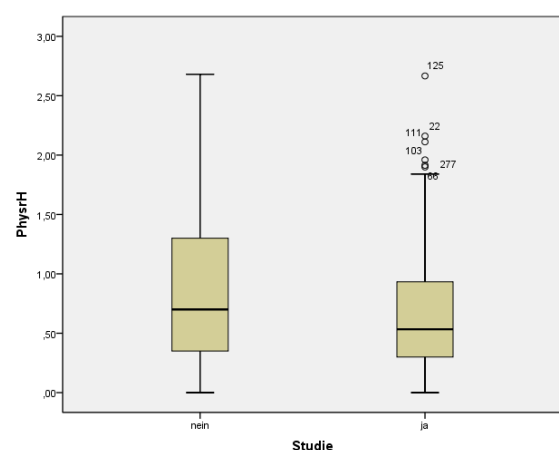
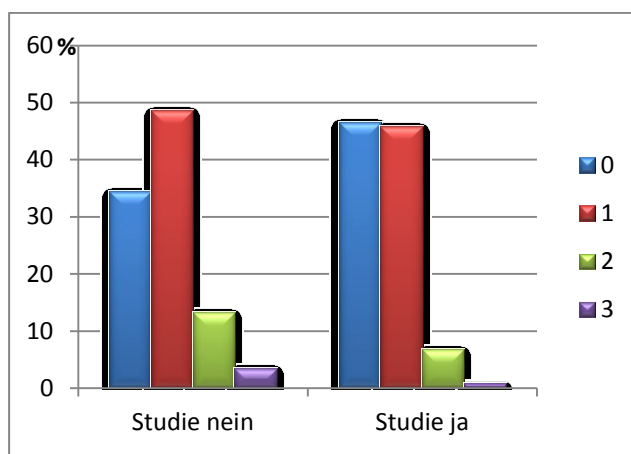


5.3.3. Ergebnisse zum Fragebogen Lebensqualität

Im letzten Fragebogen, welcher an den QLQ-C30 der EORTC angelehnt ist, werden die „functional scales“ nach Vorschrift zusammengefasst.

5.3.3.1. körperliche Aktivität

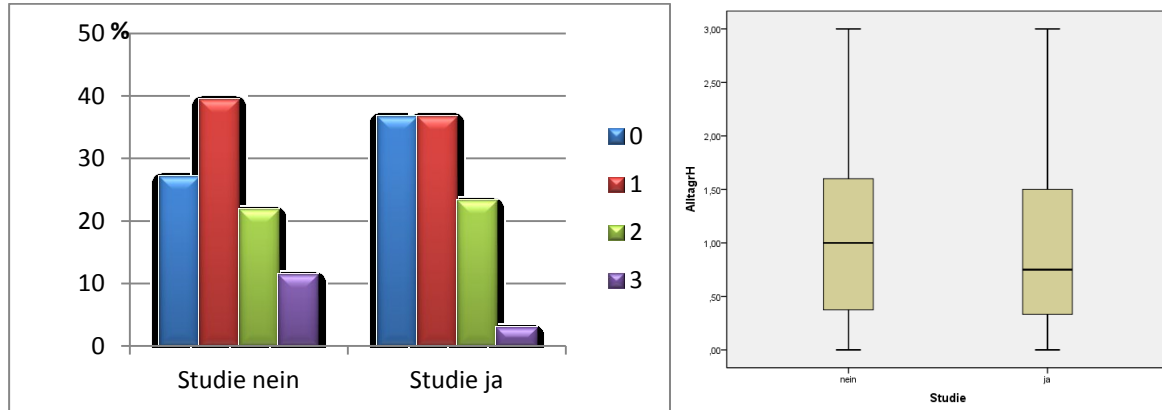
Die Auswertung der Antworten zu den Fragen 1-5 zur körperlichen Aktivität ergeben signifikant bessere Werte für die Studien-Patientinnen. 46,6% der Studien-Teilnehmerinnen hat durchschnittlich in allen Zyklen einen Wert von „0“ angegeben, fühlt sich also in ihrer körperlichen Aktivität nicht eingeschränkt, was nur auf 34,5% der Nicht-Studien-Patientinnen zutrifft. Im Vergleich dazu fühlen sich 3,5% der Nicht-Studien-Patientinnen und nur 0,8% der Vergleichsgruppe sehr stark eingeschränkt.



Im einseitigen Hypothesentest, dem Mann-Whitney-U-Test zeigt sich ein p-Wert von 0,0055, womit die Studien-Gruppe der Nicht-Studien-Gruppe in der körperlichen Aktivität eindeutig überlegen ist.

5.3.3.2. Alltag

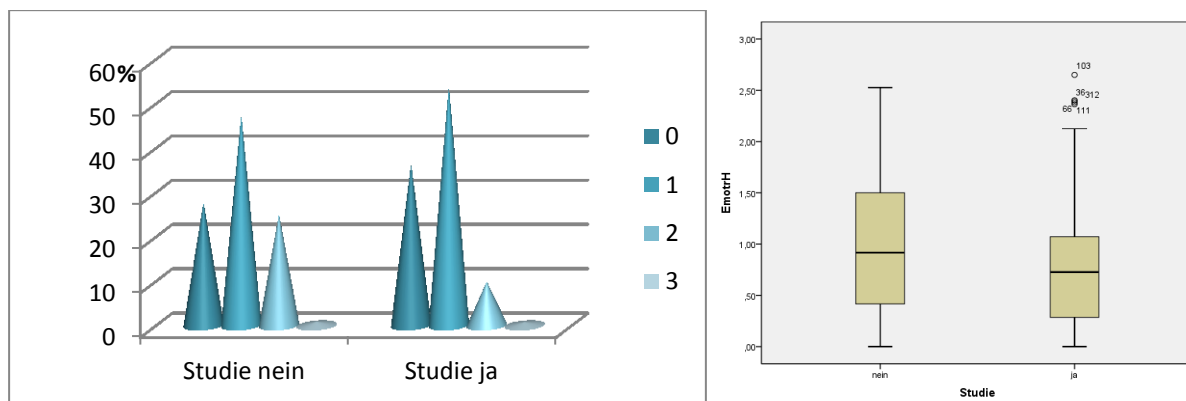
Auch im Alltag, Fragen sechs und sieben, können Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen aufgedeckt werden.



Lediglich 27,2% der Nicht-Studien-Patientinnen fühlen sich bei täglichen Beschäftigungen und Freizeitgestaltung nicht eingeschränkt, 11,4% fühlen sich sogar sehr eingeschränkt. In der Gegengruppe fühlen sich 73,6% nicht oder nur wenig eingeschränkt, lediglich 3% stark. Mit $p=0,00195$ ist der Unterschied in Alltagsbeschäftigungen bei einseitiger Betrachtung im Hypothesentest signifikant.

5.3.3.3. emotionale Stabilität

Für jene fünf Fragen, welche sich auf die emotionale Stabilität der Patientin beziehen, sind ähnliche Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten.

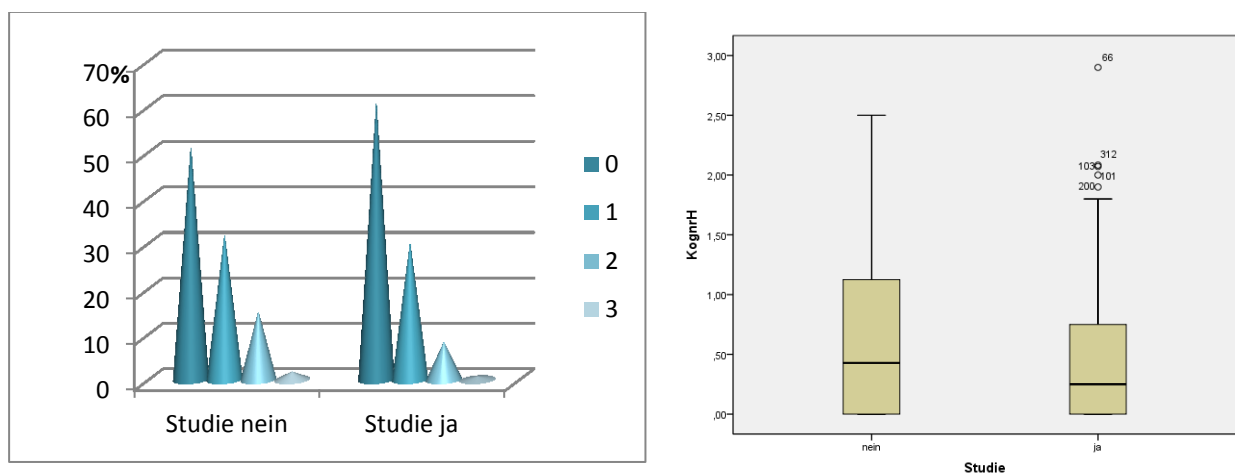


Insgesamt 74,3% bei den Nicht-Studien-Patientinnen und 89,5% bei der Vergleichsgruppe fühlen sich emotional überhaupt nicht oder nur wenig eingeschränkt durch die zytostatische Therapie. 25,7% der ersten Gruppe fühlt sich mäßig bis stark eingeschränkt, wobei das auf

nur 10,6% der Gegengruppe zutrifft. Im einseitigen Hypothesentest wird der Unterschied noch deutlicher, mit einem p-Wert=0,0003 kann die Nullhypothese abgelehnt werden und es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

5.3.3.4. kognitive Fähigkeiten

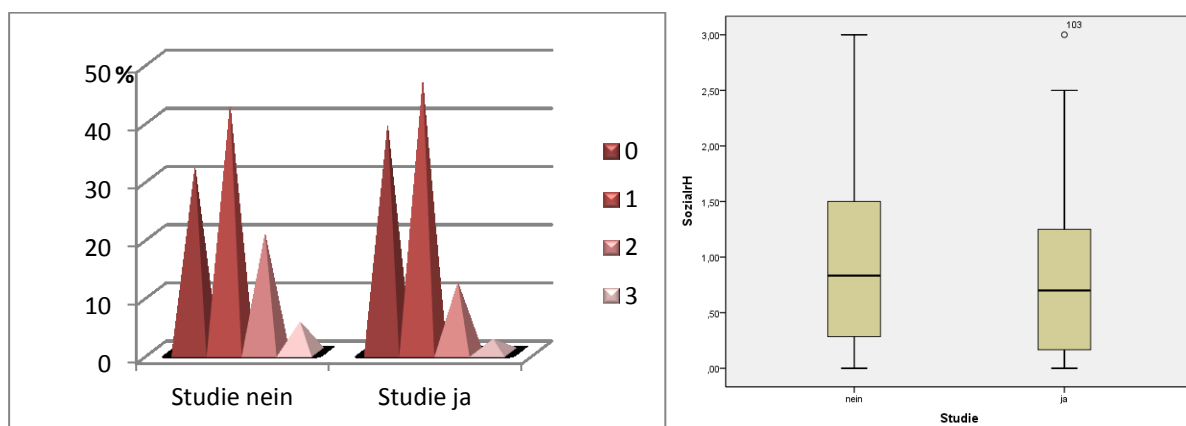
Die Studien-Patientinnen fühlen sich auch in ihren kognitiven Fähigkeiten (Fragen 20 und 25) weniger eingeschränkt. Sie haben im Durchschnitt weniger Probleme, sich auf etwas zu konzentrieren oder sich an bestimmte Dinge zu erinnern. 60% der Studien-Patientinnen fühlen sich überhaupt nicht eingeschränkt, allerdings nur 51,3% der Vergleichsgruppe.



Mit $p=0,027$ ist der Unterschied somit auch signifikant bei den durchschnittlichen Bewertungen für Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten für alle Zyklen.

5.3.3.5. soziale Funktionalität

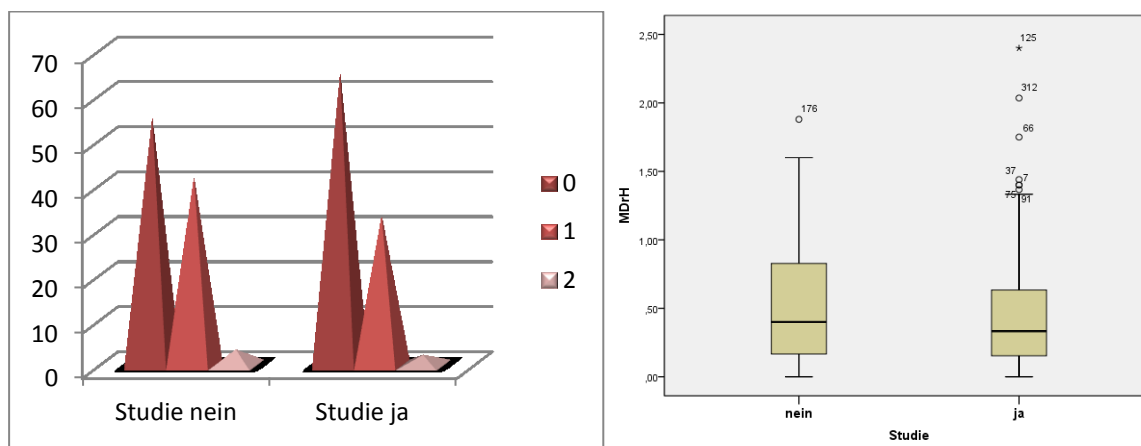
Die nächste im Fragebogen wichtige Kategorie ist das Maß an erhaltener sozialer Fähigkeit, bzw. das Maß an sozialer Einschränkung durch die Krankheit.



Auch hier ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p=0,049$ gerade noch signifikant.

5.3.3.6. Einschränkungen durch Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt

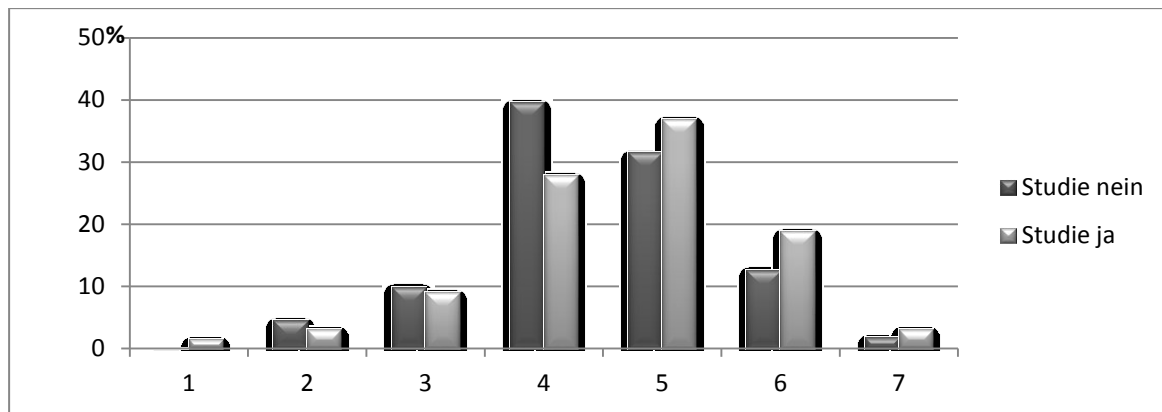
Zusammengefasst wurden nun Nebenwirkungen, die den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen und so zu Limitationen in der Lebensqualität führen können. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe werden hier auf einer gemeinsamen Skala beurteilt.



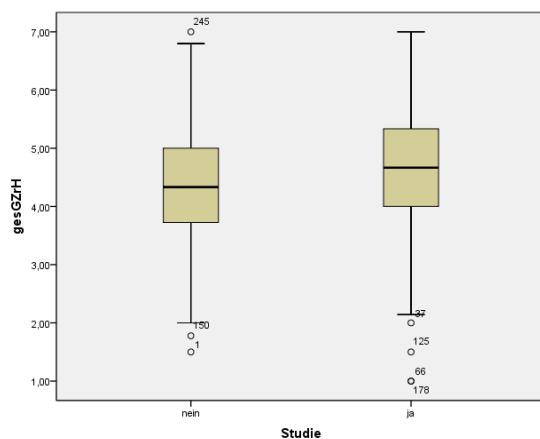
Auch hier sind die Unterschiede der Vergleichsgruppen signifikant, allerdings mit $p=0,046$ erneut grenzwertig. Dennoch fühlen sich 64,7% der Studien-Patientinnen, aber nur 54,9% der Vergleichsgruppe überhaupt nicht von den Nebenwirkungen, die den Magen-Darm-Trakt betreffen, in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

5.3.3.7. globaler Gesundheitszustand

Am Ende werden die zwei zentralen Fragen des Bogens ausgewertet. In Frage 29, in der die Patientin beantworten soll, wie sie ihren Gesundheitszustand insgesamt einschätzt, kommt es zu folgenden Unterschieden in den Vergleichsgruppen:



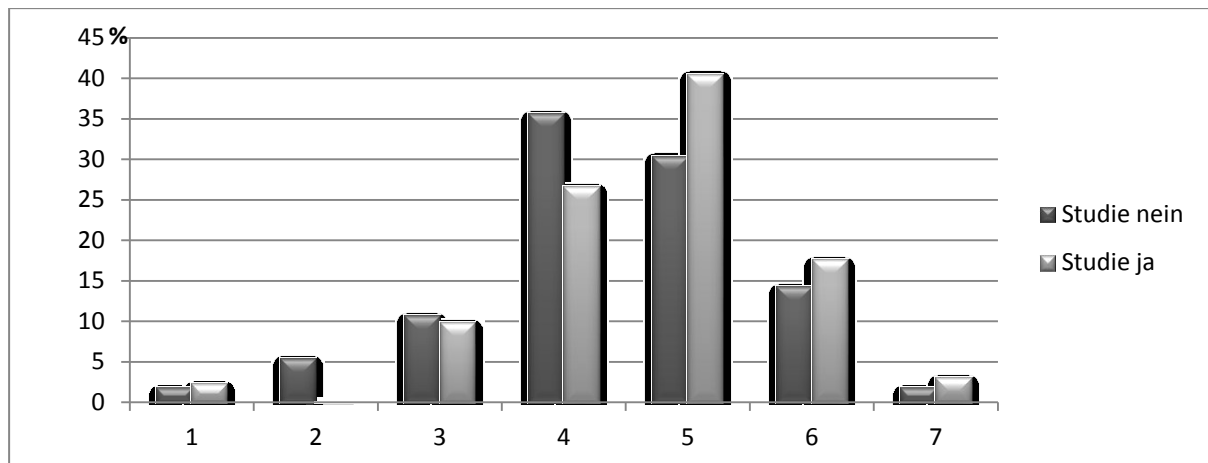
Die Ziffer 1 entspricht einer Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes als „sehr schlecht“ und die Ziffer 7 entspricht „ausgezeichnet“. Nur 45,9% der Patientinnen, die nicht an einer klinischen Studie teilnahmen, kreuzten durchschnittlich für alle Zyklen eine der drei höchstmöglichen Bewertungen an, im Vergleich dazu waren es 58,6% der Studienteilnehmerinnen.



Mit $p=0,0305$ ist der Unterschied im nichtparametrischen Test zwischen den Vergleichsgruppen signifikant und die Studien-Gruppe schätzt im Durchschnitt über alle Zyklen betrachtet ihren Gesundheitsstatus besser ein.

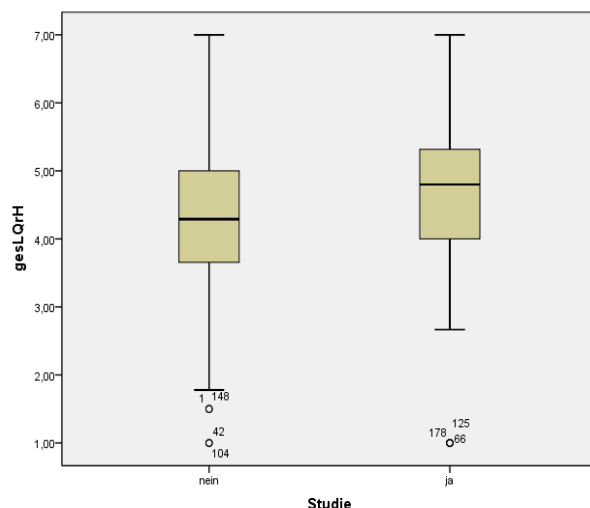
5.3.3.8. globale Lebensqualität

Letzter Vergleichspunkt des Lebensqualitäts-Fragebogens ist Frage 30, welche die Lebensqualität der Patientin über die letzten Wochen erfragt. Hier kommt es zu folgender Verteilung der Antworten:



Eine der besten drei Bewertungen für die Lebensqualität (entspricht ausgezeichnet bis etwa mäßig) geben durchschnittlich 46,5% der Nicht-Studien-Patientinnen an und 61,2% der Gegengruppe. Bei den Studien-Patientinnen bewerten 3,1% der Teilnehmerinnen durchschnittlich mit „7“, 17,6% mit „6“ und 40,5% mit „5“. In der Gruppe der Patientinnen, die nicht an einer Studie teilnahmen, sind es 1,8% mit „7“, 14,3% mit „6“ und 30,4% mit „5“, was die Studien-Patientinnen zur deutlich zufriedeneren Gruppe macht.

Deutlich zu sehen ist der Unterschied beim nichtparametrischen Test (Mann-Whitney-U-Test), mit $p=0,0085$ eine deutliche Signifikanz in der Einschätzung der Lebensqualität der beiden untersuchten Gruppen.



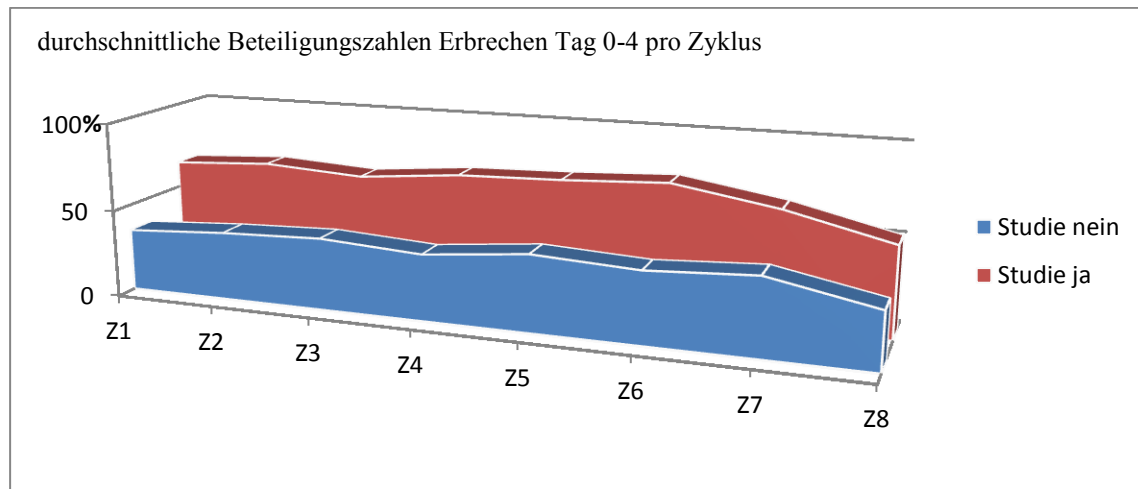
Deutlich zu sehen ist der Unterschied beim nichtparametrischen Test (Mann-Whitney-U-Test), mit $p=0,0085$ eine deutliche Signifikanz in der Einschätzung der Lebensqualität der beiden untersuchten Gruppen.

5.4. Ergebnisse zur Beteiligung an den Fragebögen

Die Beteiligung beim Ausfüllen der Fragebögen zwischen den Nicht-Studien-Patientinnen und den Studien-Patientinnen unterscheidet sich.

5.4.1. Fragebogen Übelkeit/Erbrechen

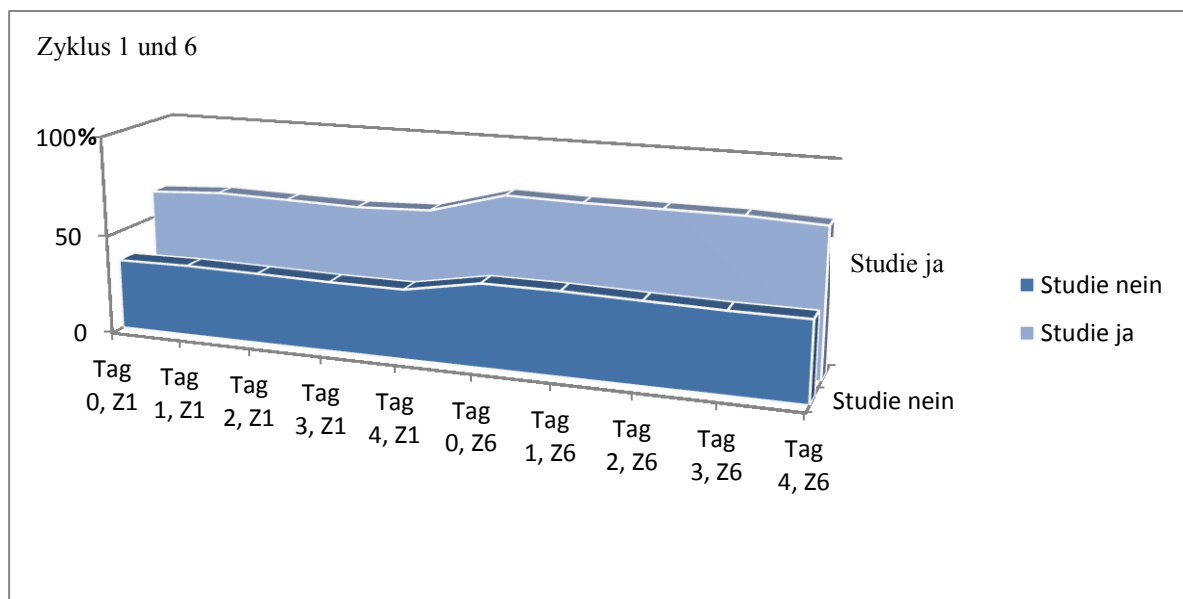
Als erstes wird der Fragebogen zur Übelkeit und zu Erbrechen untersucht, hierbei zunächst die Fragen zum Erbrechen. Nach Zyklus acht geht die Zahl der am Zyklus teilnehmenden Patientinnen deutlich zurück, deshalb werden repräsentativ die Zyklen eins bis acht untersucht. Hierbei beobachtet man eine prozentuale Teilnahme pro Zyklus bei den Nicht-Studien-Patientinnen zwischen 32,58% und 44,04% und bei den Studien-Teilnehmerinnen 51,78% bis 75,24%. Deutliche Unterschiede lassen sich bei den Teilnehmerzahlen zwischen Nicht-Studien-Teilnehmerinnen und Studien-Teilnehmerinnen erkennen. Die Teilnahmerate bei den Studien-Patientinnen ist in allen Zyklen höher, als bei der Vergleichsgruppe, was im Durchschnitt ca. 30% ausmacht.



Ebenfalls allen Gruppen gemeinsam ist die geringere Teilnahme bei der Befragung in Zyklus eins, verglichen mit Zyklus zwei. Bei den Nicht-Studien-Patientinnen ist es im Zyklus eins durchschnittlich 36,3% und im Zyklus zwei 38,9%. Bei den Studien-Teilnehmerinnen nehmen im Zyklus eins durchschnittlich 64,9% und im Zyklus zwei 68,2% teil. Weiterhin ist zu beobachten, dass die Maxima der prozentualen Teilnahme in beiden Gruppen in verschiedenen Zyklen liegen. Bei den Nicht-Studien-Patientinnen ist es Zyklus sieben mit 44% und bei Studien-Patientinnen der Zyklus sechs mit 75,2%. Bei den Vergleichsgruppen

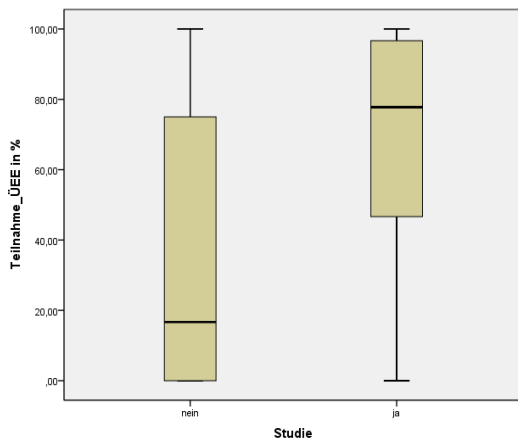
kommt es nach einem kontinuierlichen Anstieg ab Zyklus eins zu einem zwischenzeitlichen Beteiligungstief. Bei den Nicht-Studien-Patientinnen betrifft es Zyklus vier mit einer durchschnittlichen Beteiligung von 37,7% im Vergleich zum Zyklus drei mit 41%. Ab Zyklus fünf kommt es wieder zum Anstieg der Beteiligung, bis es ab Zyklus acht wieder zu einem Abfall kommt. Bei den Studien-Teilnehmerinnen fällt das Beteiligungstief auf den Zyklus drei mit einer durchschnittlichen Beteiligung von 65% im Vergleich zu Zyklus zwei mit 68,2%. Auch hier kommt es danach wieder zu einem Anstieg der Beteiligung, in dieser Gruppe bis zum Zyklus sechs mit 75,2%.

Es ist zu beobachten, dass allen Gruppen gemeinsam eine konstante Befragungsteilnahme vom Tag des Zyklus bis zum vierten Tag nach dem Zyklus ist, d.h. wenn eine Frau nach einem beliebigen Zyklus begonnen hat, einen Übelkeit/Erbrechen-Fragebogen auszufüllen, dann führt sie dies auch bis zum Ende des Bogens fort. Als Beispiel herausgegriffen Zyklus eins und sechs veranschaulicht.



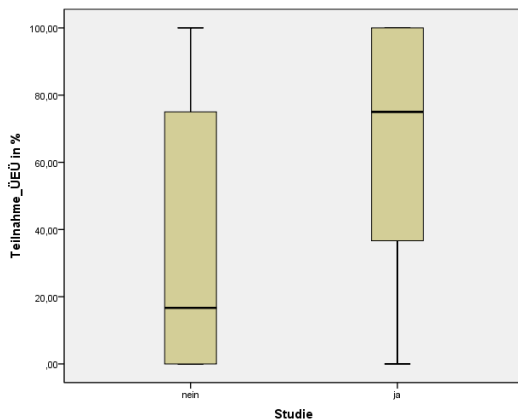
Die nahezu konstante prozentuale Beteiligung der Nicht-Studien-Patientinnen beispielsweise im Zyklus sechs ist im Verlauf der fünf Tage 41,5%-41,5%-40,7%-40%-40% und bei der Studien-Teilnehmerin 76,1%-75,4%-75,4%-75,4%-73,9%.

Zusammenfassend stellt sich die Beteiligung bei den Fragen zum Erbrechen wie folgt dar:



Mit dem Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben zeigt sich mit $p < 0,0001$ ein signifikanter Unterschied in der Teilnahmehäufigkeit zwischen den Vergleichsgruppen. Die Studien-Gruppe füllt die Fragen für Erbrechen deutlich häufiger aus.

Ähnliche Ergebnisse erbringt die Auswertung der Fragen zur Übelkeit.



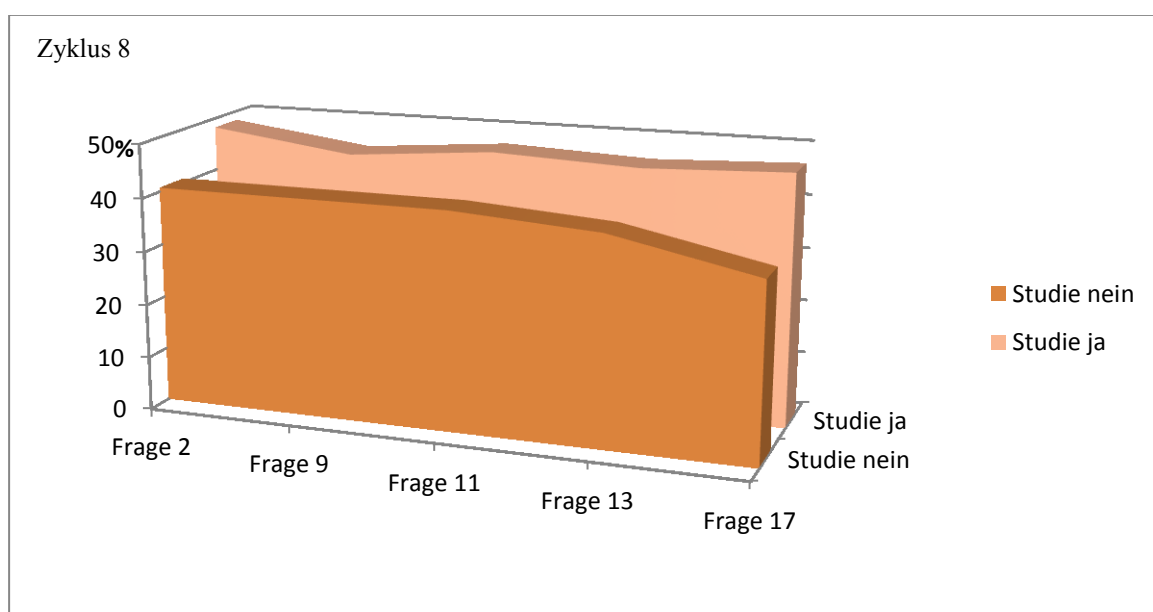
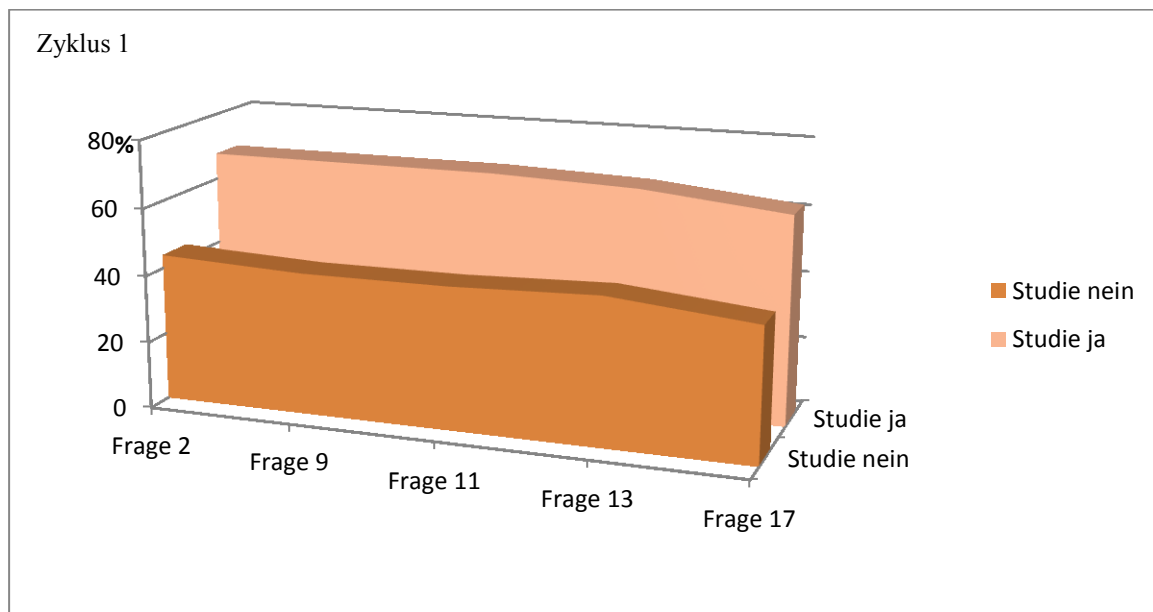
Mit $p < 0,0001$ zeigt sich mit dem Mann-Whitney -U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen Studien-Teilnehmerinnen und der Vergleichsgruppe.

Im Boxplot zu erkennen ist, dass mindestens 25% der Studien-Patientinnen 100% der Fragen zur Übelkeit ausgefüllt haben, wobei mindestens 25% der Nicht-Studien-Patientinnen 0% der Fragen zur Übelkeit ausfüllten.

5.4.2. Fragebogen Toxizität

Die Auswertung der Ergebnisse der Beteiligungszahlen am Toxizitäts-Fragebogen hat Folgendes erbracht: Erneut zeigt sich eine stärkere Beteiligung der Studien-Gruppe. Repräsentativ wird hier der Zyklus eins und acht betrachtet. Beiden Gruppen gemeinsam sind eine Teilnahme-Reduktion von Zyklus eins auf Zyklus acht. Aus dem Toxizitätsbogen werden zunächst die Items zur Entzündung herausgegriffen, was die Fragen 2,9,11,13 und 17 betrifft. Bei den Nicht-Studien-Patientinnen liegt die durchschnittliche Beteiligung (fünf Fragen zur Toxizität gemittelt) im Zyklus eins bei 42,5% und im Zyklus acht bei 38,9%. Bei den Studien-

Teilnehmerinnen beträgt die durchschnittliche Teilnahme an den Fragen zur Entzündung 66,4% im Zyklus eins und 46,6% im Zyklus acht.

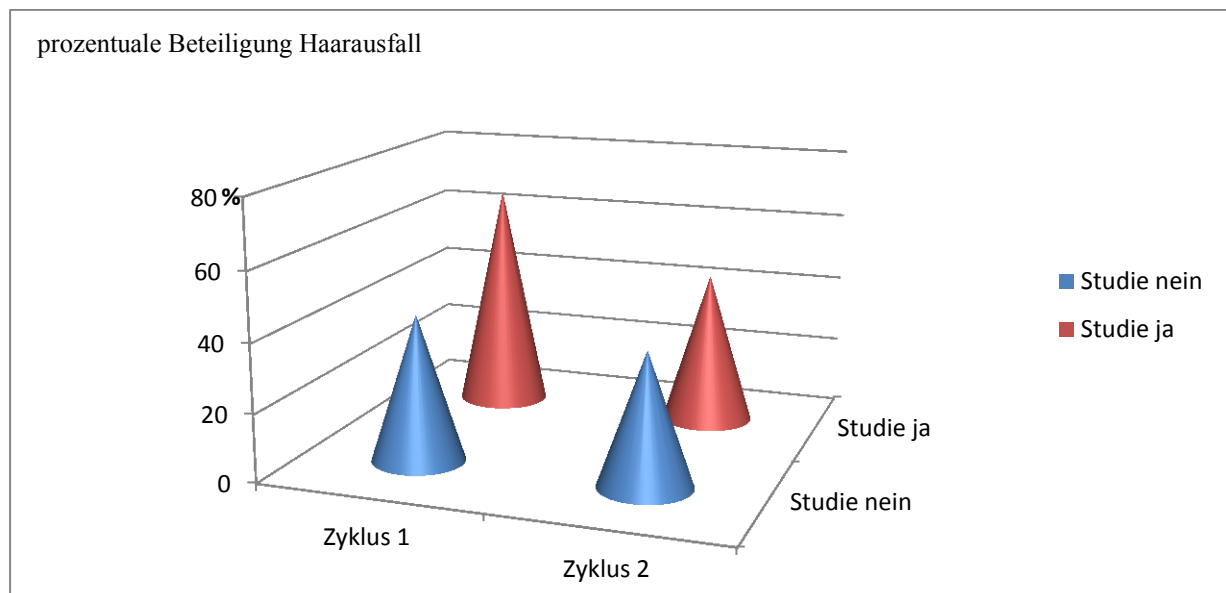


Festzustellen ist ein Beteiligungstief für Frage 17 (Perikarditis) bei den Nicht-Studien-Patientinnen in beiden untersuchten Zyklen und bei der Vergleichsgruppe in Zyklus eins. Die Nicht-Studien-Patientinnen beantworten die Frage zur Entzündung (2, 9, 11, 13) durchschnittlich zu 43,2% im Zyklus eins und 40,3% in Zyklus acht. Verglichen dazu wird Frage 17 im Zyklus eins von 39,9% und im Zyklus acht von 33,3% beantwortet. Bei den Studien-Teilnehmerinnen werden die ersten vier Fragen zur Entzündung zu 67,5% und Frage

17 zu 62,2% beantwortet. In Zyklus acht ist das nicht mehr zu beobachten, für Frage 17 wird etwa genauso häufig angekreuzt, wie für die übrigen.

Verglichen mit dem ersten Fragebogen zu Übelkeit und Erbrechen ergibt sich Folgendes: Im Zyklus eins ist die Partizipation an den Entzündungsfragen mit 66,4% noch größer, als an den Fragen zum Erbrechen mit 64,9%. Im Zyklus 8 kam es zu einem Wandel, die Partizipation an den Entzündungsfragen beträgt bei den Studien-Patientinnen 46,6% und an den Erbrechen-Fragen 51,8%.

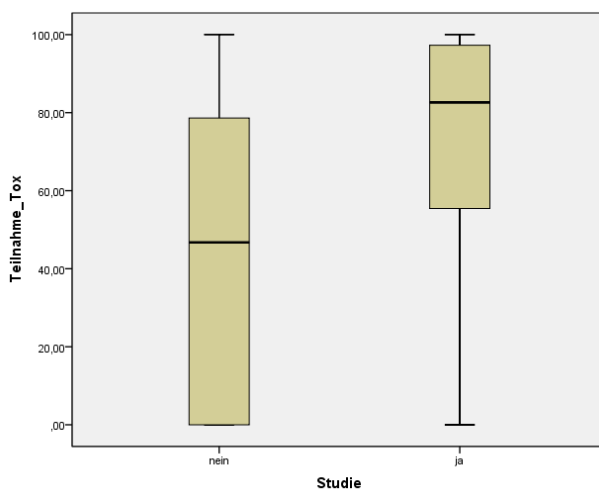
Aus dem Fragebogen zu toxischen Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie wird noch die Patientinnen-Beteiligung bei der Frage nach Haarausfall herausgegriffen. Wie bei den Fragen zur Entzündung dienen wieder die Zyklen eins und acht zum Vergleich. Erneut ist zu beobachten, dass es sowohl bei den Studien-Patientinnen, als auch bei den Nicht-Studien-Patientinnen zu einer Reduktion der Beteiligung von Zyklus eins auf Zyklus acht kommt. Bei den Nicht-Studien-Patientinnen von 42,9% auf 38,9% und bei den Studien-Teilnehmerinnen von 66,4% auf 44,7%, hier also um ca. 1/3. Die Beteiligung der Studiengruppe ist erneut deutlich höher, im Zyklus eins ist der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen deutlicher als im Zyklus acht.



Bei den Patientinnen, die nicht an einer Studie teilnehmen, zeigt sich im Vergleich zum Erbrechen-Bogen eine stärkere Teilnahme. Im Zyklus eins betrug die durchschnittliche

Beteiligung an den Fragen zum Erbrechen 35,3% (Haarausfall 42,9%) und im Zyklus acht 32,6% (Haarausfall 38,9%). Die Teilnehmerzahlen bei den Studien-Patientinnen verhalten sich etwas anders, als die der Vergleichsgruppe. Im Zyklus eins ist die Beteiligungsrate ähnlich, Erbrechen 64,9% und Haarausfall 66,4%. Die Fragen zum Erbrechen werden von den Studien-Teilnehmerinnen im Zyklus acht mit durchschnittlich 51,8% häufiger ausgefüllt, als die Fragen zum Haarausfall mit 44,7%. Die Teilnehmezahlen innerhalb der Vergleichsgruppen variieren von Entzündung zu Haarausfall kaum.

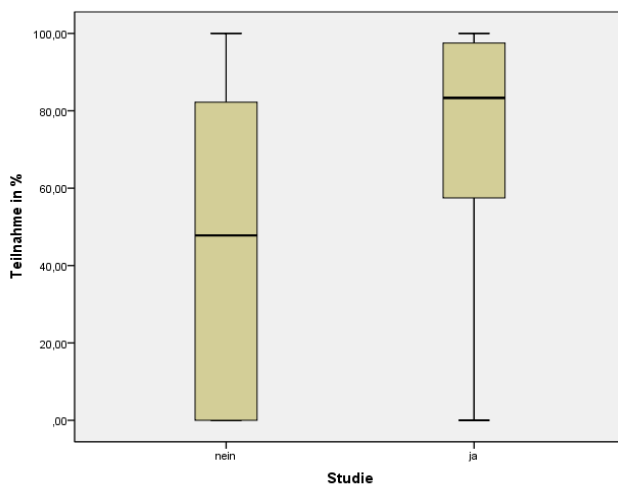
Zusammenfassend für alle 23 Fragen des Toxizitätsbogens zeigen sich die folgenden Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen:



Mit $p < 0,0001$ zeigt sich eine signifikant stärkere Beteiligung der Studien-Patientinnen an den Fragen zur Toxizität.

5.4.3. Fragebogen Lebensqualität

Im letzten Fragebogen zur Lebensqualität ist Folgendes festzustellen:



Es zeigt sich eine signifikant höhere Teilnahme der Studien-Gruppe am Fragebogen zur Lebensqualität.

6. Diskussion

6.1. Altersunterschied

Die Studien-Gruppe ist durchschnittlich um drei Jahre jünger, dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,03$). Fraglich ist nun, ob genau dieser Unterschied der Grund für deren bessere Lebensqualität sein könnte. Ein jüngerer Patient mit weniger Nebendiagnosen verkraftet eine belastende Therapie möglicherweise deutlich besser. Ein junger Patient hat vermutlich noch einen stärkeren Lebenswillen, als ein alter und stellt sich seiner Diagnose optimistischer. Andererseits leiden laut Parker et al. die älteren Patienten im Krankheitsfall weniger an Depressionen, haben weniger Angst und sind mental stärker (Parker et al. 2003). Auch Shapiro et al. bestätigen, dass ältere Frauen ihre eigene Lebensqualität als besser beurteilen (Shapiro et al. 2001). Sie sind emotional stabiler und beurteilen ihre soziale Funktion als besser und leiden weniger an Ängsten (King et al. 2000). In Studien sind es immer die jüngeren Brustkrebs-Patientinnen, die eine schlechtere Lebensqualität angeben. Gründe dafür könnten sein, dass sich eine junge, zuvor gesunde Patientin, welche noch nie von lebensbedrohenden Erkrankungen betroffen war, durch das Karzinom viel mehr eingeschränkt fühlt, als die alte Patientin, die im Verlauf ihres Lebens schon mehr negative Erfahrungen gemacht hat, unter anderem mit anderen Erkrankungen. Eine junge Patientin steht häufiger noch mitten im Berufsalltag, fühlt sich eventuell wesentlich stärker eingeschränkt, als die alte Frau. Laut Fobair et al. sind junge Mamma-Karzinom-Patientinnen, welche verheiratet oder in festen Beziehungen leben, sehr häufig von Störungen ihres Körperbildes und Funktionsstörungen im Sexualleben betroffen (Fobair et al. 2006). Diesbezüglich kann das Alter keine Erklärung für die Lebensqualitäts-Unterschiede geben.

Die Ein- und Ausschlusskriterien limitieren bei der Entscheidung zum Studieneinschluss die Patienten-Auswahl und können Erklärungen für den Altersunterschied liefern. Häufig ist eine adäquate Organfunktion (z.B. Niere bei NNBC-Studie, häufig definiert mit bestimmten Laborparametern) Voraussetzung für die Teilnahme (z.B. an GAIN-Studie, Techno-Studie, PREPARE-Studie). Das bedeutet, viele Patienten mit chronischen Erkrankungen kommen für die Teilnahme gar nicht in Frage und in der Regel ist der ältere Patient öfter von chronischen Krankheiten betroffen, da die Organfunktion im höheren Alter häufiger eingeschränkt ist. Einige Studien verlangen explizit eine normale kardiale Funktion (Gepar quattro, TECHO), herzinsuffiziente Patienten werden ausgeschlossen. Eine unauffällige Herzechographie ist

auch bei der PREPARE-Studie ein Einschlusskriterium. Patienten mit therapierefraktärer koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und unkontrollierter Hypertonie werden ausgeschlossen, in dieser Studie auch Patienten mit bekannter Epilepsie. Bei der Techno-Studie und der GAIN-Studie ist ein „guter Allgemeinzustand“ verlangt, bei der Gepar quattro Studie ein Karnofsky-Index größer 80. Zusätzlich muss die Patientin in der GAIN-Studie biologisch jünger als 65 sein und eine Lebenserwartung von noch mindestens 10 Jahren haben (ungeachtet der Hauptdiagnose), was auch bei der Gepar quattro Studie zutrifft. Wenn man davon ausgeht, dass der chronisch kranke Patient, bzw. der Patient mit den schwerwiegenden Nebendiagnosen häufiger der ältere Patient ist, ist das eine Erklärung für den signifikanten Altersunterschied zwischen den Gruppen.

Die Techno-Studie verlangt die „Fähigkeit zur Protokollbefolgung“. In der GAIN-Studie ist es die Verfügbarkeit für ein Follow-Up, die als Einschlusskriterium definiert ist. Dass ein Patient in sehr hohem Alter ein ausführliches Protokoll einer Studie genau befolgen kann und immer compliant ist, außerdem für teilweise nach Jahren stattfindenden Follow-Ups zur Verfügung steht, ist unwahrscheinlicher, als bei einem jüngeren Patienten. Die Wahrscheinlichkeit für auftretende Demenz, immobilisierenden Krankheiten, bzw. Versterbens ist bei alten Menschen größer, was die Wahrscheinlichkeit für den Einschluss jüngerer Patienten in die Studie erhöht.

6.2. bessere Lebensqualität der Studien-Teilnehmerinnen

Die Studien-Patientinnen sind die Gruppe, welche im Fragebogen zur Lebensqualität signifikant bessere Ergebnisse erzielt. Das betrifft die „functional scales“ zur physischen, emotionalen, kognitiven und sozialen Funktionalität und den Erhalt der Alltagsfähigkeit. Außerdem die Zusammenfassung der „symptom scale“ zu Übelkeit und Erbrechen mit den „single items“ Appetitmangel, Diarrhoe und Obstipation zur den Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt.

Wie im Diskussionskapitel zum signifikanten Altersunterschied der Patientinnen bereits aufgeführt, gibt es verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien-Teilnahme. Häufig sind Patienten mit chronischen Organerkrankungen oder relevanten Nebendiagnosen von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Zusätzlich sind es in der GAIN-Studie noch die Patientinnen mit Infektionen, Hepatitis und HIV, welche zur Studie nicht zugelassen sind. Wenn man davon ausgeht, dass ein schwer kranker oder chronisch kranker Patient eine

schlechtere Lebensqualität hat, sind genau diese Patienten aus der Studien-Gruppe bereits ausgeschlossen. Es werden von Beginn an nur die Frauen eingeschlossen, die nicht vorher schon schwer krank sind, das Mamma-Karzinom ist der meist einzige gesundheitslimitierende Faktor. Möglicherweise existiert damit in der Studien-Gruppe eine vorsortierte Klientel, viele chronisch Kranke sind gegebenenfalls in der Nicht-Studien-Gruppe.

Der zeitliche Ablauf der eigentlichen Zytostatika-Applikation variiert zwischen den beiden Gruppen in der Regel kaum. Die Behandlung durch die anwesenden Pflegekräfte unterscheidet sich nicht, es ist für sie irrelevant, ob es sich um eine Studien-Patientin handelt oder nicht. Zu jedem Zyklustermin ist ein Gespräch mit einem Arzt angedacht. Allerdings war in Erfahrung zu bringen, dass bei fehlenden personellen Kapazitäten häufiger eines dieser Arztgespräche verschoben werden muss. Da die Studiendesigns allerdings eine sehr strikte Timeline vorschreiben, in der auch genau festgelegt ist, wann die Konsultation mit dem Krankenhauspersonal erfolgt, ist der Gesprächstermin der Studien-Teilnehmerinnen kaum zu verschieben. So sind es die Nicht-Studien-Patientinnen, die ein Herauszögern tolerieren müssen. Die strenge Einhaltung aller Termine wird durch die Studien kontrolliert, Verstöße werden dokumentiert. Zusätzlich zu dem immer stattfindenden Arzttermin konsultieren die Studien-Teilnehmerinnen nach jedem Zyklus die anwesende Studien-Schwester. Oftmals werden hier, je nach Studien-Vorgabe, Medikamente ausgeteilt. Es handelt sich dabei z.B. um Antihormonpräparate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Diese Medikamente werden von der Studie gestellt. Das sind alles Fakten, die vor allem die psychische und emotionale Komponente der Studien-Patientinnen verbessern kann. Der Versorgungsumfang im Anschluss an die Therapie unterscheidet sich wohl in einem überschaubaren Ausmaß. Die Betreuung und auch der Zeitaufwand sind für die Studien-Teilnehmerinnen größer, die Betreuung aufgrund der strengen Studien-Timelines verlässlicher. Durch den Kontakt mit der studienbeauftragten Schwester hat diese Patienten-Gruppe einen zusätzlichen Ansprechpartner.

Die Kommunikation ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der Karzinom-Patienten. Wenn man Konsultationen mit medizinischen Personal als wichtigen Teil der Kommunikation sieht, bei der sich ein Patient beachtet und verstanden, bzw. ernstgenommen fühlt, dann kommt den Studien-Patientinnen ein größerer Anteil zu. Kommunikation führt zu Zufriedenheit; Zufriedenheit, Informationen zu erhalten. Laut Davies et al. ist das im positiven Sinne einflussreicher auf die Lebensqualität, als Therapieart, Alter oder Nebendiagnosen, die

Karzinomdiagnose selbst und auch der Bildungsgrad (Davies et al. 2008). Der Wunsch eines Patienten nach Information beschreiben mehrere Autoren. So sagen auch Neumann et al., dass der Mangel an Information zu Unzufriedenheit führt, also die Lebensqualität verschlechtert (Neumann et al. 2007). Die zusätzliche Kommunikationsmöglichkeit der Studiengruppe ist also ein Grund für die höhere Lebensqualität. Bei den untersuchten Gruppen gibt es auf jeden Fall einen Unterschied bei der Aufklärung, was ebenfalls mit zur Kommunikation und zum hohen Informationsbedürfnis der Patienten gehört. Die Studien-Gruppe wird ausführlicher aufgeklärt, nicht nur über Medikamente, Nebenwirkungen und Dauer der Therapie, sondern auch über Studien-Design, Notwendigkeit umfassender Dokumentationen, Sinn und Zweck einer klinischen Studie etc., so dass eine weitaus umfassenderer Informationsstand der Studien-Teilnehmerin entsteht. Somit könnte auch das Gefühl der „modernerer“ Betreuung entstehen, was unter Umständen ebenso zu einer psychischen Stärkung führt. Der Gedanke, die beste und modernste Therapie zu erhalten, könnte zu dem Schluss führen, die besten Überlebenschancen zu haben, bzw. länger zu leben.

Die von ärztlicher oder pflegerischer Seite stammenden Vorschläge für Sportgruppen, Selbsthilfegruppen oder psychologischer Betreuung variieren nicht zwischen den beiden Gruppen. Das kann also keinen Hinweis auf die bessere Lebensqualität der Studien-Gruppe sein. Es ist nämlich nachgewiesen, dass bei Krebspatienten ein größerer Bedarf nach psychologischer Betreuung besteht, als gewährleistet werden kann (Kruijver et al. 2006). Da sich die Gruppen diesbezüglich nicht unterscheiden, kann dieser Fakt hier vernachlässigt werden.

Bedeutet aber nun mehr Gespräche, bzw. ausführlichere Gespräche, dass eine Patientin mehr oder besser in ihre Behandlung und die damit verbundenen Entscheidungen einbezogen wird? Patientinnen, die in die Entscheidungsfindung stärker eingebunden sind und das Gefühl haben, mitentscheiden zu können, geben eine bessere Lebensqualität an. Jüngere Frauen, besonders mit einem höheren Bildungsstand, unter anderem mit der Diagnose Brustkrebs haben das Bedürfnis dieser gemeinsamen Entscheidungsfindung und des Einbezogen-werdens (Gaston et al. 2005). Für die bessere Lebensqualität und die emotionale Ausgeglichenheit sind also unter anderem psychologische Faktoren von großer Bedeutung (Carver et al. 2005), laut Bardwell et al. mehr als objektive, krankheitsspezifische Variablen (Bardwell et al. 2006). Die Studien-Teilnahme wird der Patientin lediglich vorgeschlagen. Sie selbst entscheidet, ob sie partizipiert oder nicht. Sie wird also direkt in ihr Therapie-Regime einbezogen, hat

Mitspracherecht und Entscheidungsgewalt – eine Erklärung für größere Zufriedenheit und höhere Lebensqualität.

Eine erfragte „functional scale“ sind die kognitiven Fähigkeiten der Patientin unter Chemotherapie. Mit $p=0,027$ fühlen sich die Studien-Teilnehmerinnen in ihren kognitiven Fähigkeiten signifikant weniger eingeschränkt. Die Auswirkungen einer Chemotherapie auf die Kognition ist in mehreren Studien untersucht worden, häufig zeigt sich ein negativer Effekt (Ahles et al. 2002). Downie et al. stellen fest, dass es bei vielen Mamma-Karzinom-Patientinnen unter zytostatischer Therapie zu Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten kommt, allerdings besteht hier eine Diskrepanz zwischen subjektiv empfundener Verschlechterung der Kognition und objektiv messbarer (Downie et al. 2006). Auch scheint sie in Verbindung mit Ängsten und depressivem Empfinden, bzw. psychischem Leid zu sein (Shilling and Jenkins 2007). Schilling und Jenkins beschreiben auch einen Zusammenhang der Kognition mit der Lebensqualität. Eine als schlecht empfundene Lebensqualität führt zu reduzierten kognitiven Leistungen. Erklärung für die nachlassende Erinnerungs- und Konzentrationsleistung ist die neurotoxische Wirkung der Zytostatika. Spannt man nun wieder den Bogen zur besseren Lebensqualität der Studien-Patientinnen aufgrund umfassenderer Kommunikation und höherem Mitentscheidungsrecht, so führt das zu weniger Ängsten und Depressionen, zu mehr Zufriedenheit und psychischer Ausgeglichenheit. Das wiederum verbessert die kognitiven Leistungen der Studien-Teilnehmerinnen, bzw. führt es zu einer unwesentlicheren Verschlechterung dieser Fähigkeit.

6.3. Gleichheit bei Fragebögen Übelkeit/Erbrechen und Toxizität

Weder bei den Fragebögen zu Übelkeit/Erbrechen, noch bei denen zur Toxizität gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen, fasst man alle Zyklen und beim ersten Fragebogen alle Tage zusammen. Die Beeinträchtigung durch Übelkeit und Erbrechen und die Ausprägung der entzündlichen Nebenwirkungen und dem Haarausfall unterscheidet sich in den Gruppen nicht.

Festzustellen ist, dass beide Gruppen, während sie ihre zytostatischen Medikamente appliziert bekommen, gleichermaßen behandelt werden, keiner erhält zusätzliche Unterstützung. Für die betreuende Pflegekraft in der Chemotherapie ist es völlig irrelevant, ob es sich um eine Studien-Patientin handelt oder nicht.

Die Studien-Teilnehmerinnen fühlen sich bis einschließlich Zyklus drei stärker durch Erbrechen beeinträchtigt, ab Zyklus fünf trifft das für die Vergleichsgruppe zu. Außerdem verstärkt sich die Einschränkung durch Erbrechen bei den Nicht-Studien-Teilnehmerinnen von Zyklus eins auf acht, bei der Vergleichsgruppe bleibt sie gleich. Vom Tag des Zyklus auf Tag drei nach dem Zyklus kommt es bei den Nicht-Studien-Patientinnen nicht zu einer Veränderung, bei den Studien-Teilnehmerinnen zu einer Reduktion der Einschränkung durch Erbrechen. Allerdings fühlen sich die Studien-Patientinnen am Tag des Zyklus mehr eingeschränkt, am Tag drei kommt es zu einem Angleich zwischen den beiden Gruppen. Die Einschränkung der Lebensqualität durch Erbrechen ist mit Werten von durchschnittlich unter 1 (entspricht: fast nicht beeinträchtigt) allerdings sehr gering, so dass davon ausgegangen werden kann, dass keine Gruppe stark darunter leidet. Ein Grund für die Verschlechterung bei den Nicht-Studien-Patientinnen nach Zyklus vier kann sein, dass diese Gruppe weniger umfangreich aufgeklärt wird und so schlechter auf diese Nebenwirkungen vorbereitet ist. Möglicherweise rechnen sie nicht damit, dass die Übelkeit und das Erbrechen im Verlauf einer Chemotherapie persistieren und fühlen sich im Verlauf mehr eingeschränkt dadurch. Sie sind vielleicht weniger informiert über die zu verschiedenen Zeitpunkten auftretenden Formen der Übelkeit und des Erbrechens, der CINV (Chemo-induzierte Nausea and Vomiting). Es gibt die akute Form, die ohne Prophylaxe meist 1-2 Stunden nach Medikamentenverabreichung beginnt, nach 4-6 Stunden ihre schlimmste Ausprägung hat und bis maximal 24 Stunden nach dem Zyklus beginnt. Hier ist die Frequenz des Erbrechens hoch, allerdings ist auch die Wirkung der antiemetischen Therapie besser, als bei den anderen Arten der CINV (Dewan et al. 2010). Die verzögert auftretende CINV hält bis zu 7 Tagen an (Perwitasari et al. 2011), außerdem gibt es noch das „erwartende Erbrechen“, welches Stunden bis Tage vor der Therapie beginnt (Dewan et al. 2010).

Die verschiedenen Zytostatika haben sogenannte emetogene Potenzen, darunter Cisplatin die höchste, Kombinationstherapien und höhere Einzeldosen haben auch eine hohe Potenz. Neben Cisplatin gehören noch Carbamustin, Cyclophosphamid und Anthrazykline in Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. FEC) zur Gruppe mit hoher emetogener Potenz. Das bedeutet, dass es in über 90% der Fälle ohne antiemetische Prophylaxe zu Übelkeit und Erbrechen kommt. In der NNBC-Studie und auch der Success-Studie wird mit dem Schema FEC behandelt, in der Techno-Studie, Gepar quattro und Untch mit EC, in der Prepare-Studie mit Epirubicin allein. Das alles sind zytostatische Therapien mit einer hohen (bzw. Epirubicin allein mit einer mittleren) emetogenen Potenz. Die gleichen Therapien werden auch bei den

Nicht-Studien-Patientinnen angewandt, EC und FEC sind gängige Schemata. Das bedeutet, dass beide Gruppen die gleichen Medikamente mit gleicher emetogener Potenz verabreicht bekommen, was die fehlenden Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bei den Fragebögen zu Übelkeit und Erbrechen erklärt.

Ein erhöhtes Risiko für CINV haben Frauen, jüngere Patienten und jene mit Übelkeit in der Vergangenheit (z.B. Reisekrankheit), außerdem unter Therapie mit Zytostatika hoher emetogener Potenz (Feeney et al. 2007). Der Altersunterschied in den Gruppen scheint nicht groß genug zu sein, um einen Unterschied des Erbrechens hervorzurufen.

Laut Ihbe-Heffinger et al. hat die CINV einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und ist auch die Nebenwirkung, vor der Patientin die größte Angst haben (Ihbe-Heffinger et al. 2004). Ist diese Nebenwirkung also durch Antiemetika gut therapiert, hat dies einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität.

Beim Vergleich der Toxizität verhält es sich wie bei der Übelkeit und dem Erbrechen. Entzündliche Nebenwirkungen (Mundschleimhaut, Phlebitis, Infektion/Abszess, Konjunktivitis, Perikarditis) und Haarausfall schränken beide Gruppen gleichermaßen ein. Appliziert werden in beiden Patientengruppen die gleichen Stoffklassen, das bedeutet die Unterschiede in den toxischen Nebenwirkungen können nicht erheblich sein. Diese Nebenwirkungen gehören zu den wenigen objektiven Kriterien, die mit Hilfe der verwendeten Fragebögen erhoben werden, so dass deren Einschätzung durch die Patientin kaum von psychischen Faktoren wie Stimmung oder depressive Neigung beeinflusst werden kann, bzw. abhängig ist.

Dass im Zyklus acht der Haarausfall stärker ist, als im Zyklus eins, erklärt sich durch die Wirkungsweise der Zytostatika. Durch die Zerstörung der Zellen unter Chemotherapie kommt es auch zum Sterben der Haarwurzelzellen, wodurch das Haar seinen Halt in der Haut verliert. Das geschieht gelegentlich mit einiger Latenz, wodurch sich diese Nebenwirkung im Verlauf der Chemotherapie verstärken kann. Der Haarausfall gehört mit zu einer der am Besorgnis erregendsten Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie, welche die Patientinnen trotz Bekanntheit oft unvorbereitet trifft (McGarvey et al. 2010). Als die am meisten belastende Nebenwirkung der zytostatischen Therapie hat sie einen deutlich negativen Einfluss auf Lebensqualität und schürt das Schamgefühl (Kim et al. 2012). Eine wirksame präventive Therapie ist bisher noch nicht bekannt (Jimenez et al. 2008). Besonders stark hervorgerufen

wird der Haarausfall durch Anthrazykline (z.B. Epirubicin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), Verbindungen mit alkylierender Wirkung (z.B. Cyclophosphamid) und Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Topotecan) (Jiminez et al 2008). Das sind alles Wirkstoffe, die in den Schemata der Studien Verwendung finden, aber auch bei den Nicht-Studien-Teilnehmerinnen.

6.4. Einfluss einer Chemotherapie auf die Lebensqualität im Allgemeinen ohne die Unterscheidung zwischen Studien-Teilnahme und Nicht-Studien-Teilnahme

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die den Einfluss einer Chemotherapie auf das Befinden der Frau untersucht, die Ergebnisse sind allerdings nicht einheitlich.

Arora et al. beschreiben einen negativen Einfluss auf physische Belastbarkeit und Sexualfunktion, außerdem das vermehrte Auftreten von Dyspnoe (Arora et al. 2001), Ahles et al. auf die kognitiven Fähigkeiten (Ahles et al. 2002). Jedoch scheinen die kognitiven Einschränkungen nicht immer objektivierbar und eher eine subjektive Wahrnehmung der Patienten zu sein (Shilling und Jenkins 2007). Ganz et al. bestätigen den negativen Einfluss der Chemotherapie auf die Sexualfunktion, allerdings hat sie keinen Einfluss auf die emotionale Stabilität und die Stimmung (Ganz et al. 2004). Es wird aber ein negativer Langzeiteinfluss einer zytostatischen Therapie angesprochen (Ganz et al. 2002), welcher nach mehreren Jahren anhand verschiedener Lebensqualitäts-Parameter noch messbar ist. Martin et al. beschreiben einen Abfall der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Chemotherapie, welche allerdings nach Beendigung wieder zur ursprünglichen Qualität zurückkehrt. Hier im Vergleich zweier verschiedener Therapie-Regimes (FAC und TAC), welche zwar untereinander etwas variierten (stärkere Reduktion der Lebensqualität unter TAC), dennoch erreichten beide Gruppen nach Beendigung der Therapie wieder die Lebensqualität von vor Therapiebeginn (Martin et al. 2006). Bei einem Vergleich von neun Zyklen FEC mit 3 Zyklen FEC als Induktionstherapie mit anschließender CTC-Therapie kamen Brandberg et al. zu gleichen Ergebnissen; während der zytostatischen Therapie kommt es zu einer Reduktion der Lebensqualität, welche nach Beendigung wieder zu ihrem Ursprungswert zurückkehrt (Brandberg et al. 2003).

Gute Kommunikation und Mitspracherecht wirken sich positiver auf die Lebensqualität aus, als sich die zytostatische Therapie negativ auswirkt (Mandelblatt et al. 2003).

6.5. Unterschiedliche Beteiligung der beiden Gruppen

In jedem Fragebogen ist es die Gruppe der Studien-Teilnehmerinnen, welche die Fragebögen zu einem höheren Anteil ausfüllt, bzw. häufiger korrekt ausfüllt. Vor Beginn einer zytostatischen Therapie werden alle Patienten aufgeklärt. Das geschieht bei den Studien-Teilnehmerinnen deutlich ausführlicher. Sie werden neben der Therapie und deren Nebenwirkungen auch noch über die Notwendigkeit der Evaluation mittels verschiedener Fragebögen und deren Dokumentation informiert. Sie sind somit bereits darauf geschult, dass das Ausfüllen von Fragebögen von Belang ist. Jede Studie hat (unabhängig von den hier ausgewerteten Fragebögen) eigene Fragebögen, zu deren Ausfüllen sich die Patientin mit dem Einverständnis zur Studien-Teilnahme einwilligt. Die Patienten sind das Ausfüllen von Fragebögen „gewöhnt“. Sie wissen, dass für den Erfolg der Studie die studienspezifischen Bögen ausgefüllt werden müssen, ihnen ist die Wichtigkeit bewusst, sie bekommen so das Gefühl übermittelt, etwas beitragen zu können am Erfolg. Auch hier kann man eine Verbindung zur Wichtigkeit der Mitbestimmung ziehen. Diese Tatsachen führen eventuell zu einem gewissenhafteren Ausfüllen auch der drei von mir ausgewerteten Bögen. Auch das Personal ist darauf geschult, dass besonders die studieninternen Dokumente lückenlos archiviert werden müssen. Werden die studieninternen Fragebögen eingesammelt, ist die Wahrscheinlichkeit auch größer, dass die hier verwendeten auch gerade in der Akte mit abgeheftet werden.

Auf der anderen Seite könnte man auch vermuten, dass die Vielzahl der Fragebögen gerade die Studien-Patientinnen überfordert, ja sogar nervt, da sie noch studieninterne Bögen ausfüllen müssen. Anscheinend trifft genau diese Überlegung nicht zu, sie werden so aufgeklärt, dass sie um die Wichtigkeit der Befragungen wissen. Auch ist es eine Tatsache, dass die Studien-Patienten von Beginn an wissen, dass sie „Papierkram“ erledigen müssen, was für die Nicht-Studien-Patientinnen eventuell nicht in jedem Fall zutrifft.

Eine Patientin, deren Meinung häufig gefragt ist, die mit einbezogen wird, fühlt sich besser, vielleicht „moderner“ betreut. Eine Therapie, die sich noch im Studiendesign befindet, verspricht eventuell einen Durchbruch bei der Therapie, die Patientin weiß um diese Wichtigkeit, was sie dazu bewegt, gewissenhaft „ihre Aufgaben zu erledigen“.

6.6. Auswertung Aktendaten

Bei der Vielzahl von Patientinnen, die in diese Untersuchung mit eingeschlossen wurden, gibt es viele „missing values“, d.h. häufig sind die erfassten Daten nicht vollständig, Fragebögen fehlen oder wurden fehlerhaft ausgefüllt. Die Ursache dieser fehlenden Unterlagen kann entweder bei der Patientin selber liegen oder beim Personal, welches für die Dokumentation verantwortlich ist. Teilweise bringen die Patientinnen die Fragebögen zur nächsten Therapie nicht wieder mit oder haben sie nicht ausgefüllt. Daran ist entweder der schlechte Gesundheitszustand Schuld, vermutlich ist es einigen Frauen auch zu viel, zu jeder Therapie mehrere Fragebögen auszufüllen. Der Fehler könnte allerdings auch am Personal in der Chemotherapie liegen, durch häufigeren Personalwechsel kommt es zu einer schwankenden Qualität der Dokumentation. Die Fragebögen werden von einigen Angestellten eventuell unregelmäßiger ausgeteilt und wieder eingesammelt, nicht jeder kümmert sich in gleichem Umfang, sei es von pflegerischer oder ärztlicher Seite. Da es bei den Studien-Teilnehmerinnen verpflichtend ist, dass die studienspezifischen Fragebögen beachtet werden, ist die Wahrscheinlichkeit auch größer, dass die drei hier ausgewerteten Bögen gleich mit eingesammelt werden. Bei den Nicht-Studien-Teilnehmerinnen geht genau das schneller verloren.

6.7. Übertragung

Die Frage ist nun, in wie weit meine Ergebnisse übertragbar sind. Kann man davon ausgehen, dass man in anderen Brustzentren bei der Untersuchung von Mamma-Karzinom-Patientinnen mit den gleichen Fragebögen zu den gleichen Ergebnissen kommt? Wäre das sogar auf andere Karzinome übertragbar? Auf andere Länder und andere Ethnizitäten? Auf das andere Geschlecht?

Laut Parker et al. geben Männer mit Karzinomen durchschnittlich bessere Lebensqualität im physischen Bereich an, als Frauen, was die Übertragbarkeit auf das andere Geschlecht schon einschränkt (Parker et al. 2003). Eben dieser Aspekt schränkt auch die Übertragbarkeit auf andere Karzinome ein, welche gleichermaßen Männer und Frauen betreffen. Wiederum lassen sich Depression und mentale Auswirkungen auf die Lebensqualität besser auf andere Gruppen übertragen, da sie bei gleicher sozialer Unterstützung unabhängig von demographischen Fakten sind (Parker et al. 2003). Allerdings geben ältere Menschen mit Karzinomen bei der Befragung eine bessere mentale Stabilität und weniger depressive Verstimmungen an, was die

Vergleichbarkeit mit anderen Karzinomen einschränkt, welche vor allem den alten Menschen betreffen (z.B. das kolorektale Karzinom).

Problematisch wird die Übertragung auf ethnische Gruppen, welche religiöser, bzw. spiritueller veranlagt sind, als die hier untersuchten Patientinnen. Glauben und Versöhnlichkeit verursachen laut Romero et al. eine bessere Lebensqualität und führen zu weniger Beeinträchtigung der Stimmung im Krankheitsfall (Romero et al. 2006).

6.8. Fehlerquellen

In den von mir ausgewerteten Fragebögen werden hauptsächlich subjektive Befindlichkeiten erfragt, d.h. bis auf die toxischen Nebenwirkungen sind die Fragen wenig objektivierbar, bzw. anhand objektiver Kriterien messbar. Eine subjektive Einschätzung der eigenen Befindlichkeit ist tagesform- und stimmungsabhängig, sie unterliegt automatisch Schwankungen.

Nicht zu untersuchen war, ob die Patientinnen die Fragebögen auch immer im Anschluss an die Therapie ausgefüllt haben und somit direkt ihre Lebensqualität wiedergegeben haben. Möglich ist, dass ein Teil der Patientinnen die Bögen aus ihrer Erinnerung heraus nur aus Pflichtbewusstsein kurz vor dem Termin für den nächsten Zyklus ausfüllte. Tage oder Wochen nach dem Zyklus sind die Erinnerungen an die Befindlichkeit direkt nach Verabreichung der Therapie verzerrt, sie entsprechen nicht mehr genau den Tatsachen. Ob sich die Erinnerungen im Laufe der Zeit ins Negative oder Positive verändern, ist nicht zu evaluieren.

Die in die Untersuchung eingeschlossenen Frauen befinden sich in den verschiedensten Krankheitsstadien. Einige von ihnen haben bereits ein Rezidiv erlitten, bei einigen von ihnen handelt es sich um die Erstdiagnose im Frühstadium. Das bedeutet, dass sich Heilungschance und Überlebenswahrscheinlichkeiten deutlich unterscheiden. Sind diese Patientinnen überhaupt in die zwei Hauptgruppen, Studien-Teilnehmerinnen und Nicht-Studien-Teilnehmerinnen, zu unterteilen oder müsste man sie anhand ihres Erkrankungsstadiums noch differenzierter unterteilen? Wenn man davon ausgeht, dass eine Patientin mit einem Tumor-Rezidiv oder einer weit fortgeschrittenen metastasierten Erkrankung eine schlechtere Lebensqualität hat, wäre das wohl der Fall. Allerdings sagen Parker et al., dass das Stadium der Krankheit weniger Auswirkungen auf die Lebensqualität hat, als beispielsweise demographische Fakten oder die soziale Unterstützung (Parker et al. 2003). Das könnte unter

anderem daran liegen, dass die meisten Mamma-Karzinom-Patientinnen nicht der Gruppe medizinischen Fachpersonals angehören. Sie sind in der Regel medizinische Laien und von der Diagnose „Krebs“ so stark beeinflusst, dass andere Informationen über das Tumorstadium verloren gehen. Dennoch ist es so, dass Patienten mit geringer fortgeschrittener Krankheit eine bessere Lebensqualität im physischen Bereich besitzen, in Aspekten, die sich auf den somatischen Bereich der Lebensqualität beziehen. Bei der großen Anzahl an untersuchten Patientinnen kann man davon ausgehen, dass sich die Unterschiede zwischen den Gruppen ausgleichend verhalten.

Weiterhin kann es noch eine Vielzahl anderer Faktoren, nicht krankheitsassoziierter Faktoren, geben, die einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Diese sind in den hier verwendeten Fragebögen allerdings nicht berücksichtigt. So haben beispielsweise negative Ereignisse, wie der Verlust eines Angehörigen oder auch eine chronische Erkrankung in Kombination mit einer Krebstherapie eine wesentlich negativere Auswirkung auf die Lebensqualität (besonders auf psychologische Faktoren, Depression), als die Krebstherapie allein (Lehto et al. 2008).

Ebenfalls nicht unterschieden wurden in dieser Arbeit, ob eine Patientin vor der zytostatischen Therapie operativ behandelt wurde. Hat schon die Operation Einfluss auf die Lebensqualität? Welche Unterschiede gibt es in Bezug auf die Lebensqualität zwischen nicht operierten Patientinnen und jenen, welche eine Lumpektomie bzw. eine Mastektomie erhalten haben? Zu vermuten ist, dass eine Patientin nach Mastektomie ein schlechteres Körpergefühl hat, als eine nicht operierte Patientin. Das ist allerdings lediglich in der ersten Zeit nach der Operation der Fall. Patientinnen nach Mastektomie haben in der postoperativen Zeit zwar ein schlechteres Körpergefühl, sie sind physisch stärker eingeschränkt, leiden aber dafür auch an weniger tumorassoziierter Angst und sind emotional stabiler, im Gegensatz zu Patientinnen nach Lumpektomie (Arora et al. 2001). Wenige Monate nach der Operation gleichen sich die Lebensqualitäten dieser Gruppen allerdings an.

Gibt es denn auch Unterschiede in der körperlichen Zufriedenheit nach Brust-erhaltenden Therapien und Mastektomien, bzw. Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion? Patientinnen mit brusterhaltender operativer Therapie haben laut Härtl et al. gegenüber Patientinnen nach Mastektomie ein besseres Bodyimage, sind zufriedener mit der Operation und dem kosmetischen Ergebnis, haben allerdings auch größere Sorgen um ein Rezidiv, so dass sich die Lebensqualität im Großen und Ganzen nicht unterscheidet (Härtl et al. 2003).

Auch andere Autoren stellten das fest (Amichetti and Caffo 2003, Mandelblatt et al 2003). Mandelblatt et al. schließen bei ihrer Verallgemeinerung lediglich die Patientinnen aus, die eine Axilladisektion erhalten haben. Die primäre oder sekundäre Rekonstruktion der Brust hat eine positive Einwirkung auf die Lebensqualität der Patientin im Vergleich zu Patientinnen, bei denen aus verschiedenen Gründen auf eine Rekonstruktion verzichtet werden musste (Strittmatter et al. 2006).

Ebenso wurde nicht unterschieden, ob es unter operativer Therapie zu einer Axilladisektion kam oder die schonendere Sentinel-Methode angewandt wurde. In Verbindung damit wurde in die Untersuchung nicht einbezogen, ob die jeweilige Patientin unter Schulter-/Arm-Syndrom litt oder an einem Lymphödem des Armes, welches Lebensqualitäts-einschränkend sein könnte. Es bezieht sich auch keine der Fragen in den verwendeten Bögen auf genau diesen Aspekt, sondern es werden lediglich die Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie erfragt. Vernachlässigt bleibt, dass eine Patientin mit einem starken Lymphödem an der oberen Extremität in ihrer Physis und im Alltag eingeschränkter ist, als eine Patientin, die das nicht betrifft. Peintinger et al. fanden heraus, dass die Art der operativen Methode bei Axilla-Behandlung auf kurze Sicht die Lebensqualität nicht beeinflusst, sich allerdings die Patientinnen nach der Sentinel-Methode schneller erholen und weniger an Arm-Schulter-Syndromen (Peintinger et al. 2003, Yap et al. 2003) und Sensibilitätsstörungen im Arm leiden (Peintinger et al. 2003).

Ich habe auch nicht unterschieden, ob die Patientinnen noch in das Berufsleben eingebunden sind, was laut Manusell et al. mit einer Vielzahl zusätzlicher Probleme assoziiert ist (Maunsell et al. 1999) und sich im Vergleich zu pensionierten Patientinnen negativ auf die Lebensqualität auswirken könnte.

Auch die Spiritualität und eine religiöse Lebenseinstellung haben die Lebensqualität von Mamma-Karzinom-Patientinnen verbessert (Romero et al. 2006).

Sinnvoll wäre auch gewesen, die Lebensqualität der Gruppen vor dem ersten Chemotherapie-Zyklus zu erheben, am besten, bevor es zu einem Studienein- oder -ausschluss kam, um festzustellen, ob die Gruppen vor Therapie bezüglich ihrer Lebensqualität vergleichbar waren.

Somit wurden zwar eine Vielzahl an Faktoren nicht berücksichtigt, was aber nicht bedeutet, dass die Gruppen nicht vergleichbar sind. Die Fehlerquellen beziehen sich jeweils auf beide

Gruppen. Es sind lediglich Faktoren, über deren Einfluss auf die Lebensqualität ich nach meiner Auswertung keine Aussage machen kann.

7. Literaturverzeichnis

Ahles, Tim A.; Saykin, Andrew J. (2002): Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. w: *Clin. Breast Cancer* 3 Suppl 3, s. S84-90.

Alawadhi, Shafika A.; Ohaeri, Jude U. (2010): Validity and reliability of the European Organization for Research and Treatment in Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ): experience from Kuwait using a sample of women with breast cancer. w: *Ann Saudi Med* 30 (5), s. 390–396.

Albert, Ute-Susann; Zemlin, Cosima; Hadji, Peymann; Ziller, Volker; Kuhler, Barbara; Frank-Hahn, Birgit i wsp. (2011): The Impact of Breast Care Nurses on Patients' Satisfaction, Understanding of the Disease, and Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy. w: *Breast Care (Basel)* 6 (3), s. 221–226.

Amichetti, Maurizio; Caffo, Orazio (2003): Pain after quadrantectomy and radiotherapy for early-stage breast cancer: incidence, characteristics and influence on quality of life. Results from a retrospective study. w: *Oncology* 65 (1), s. 23–28.

Arora, N. K.; Gustafson, D. H.; Hawkins, R. P.; McTavish, F.; Cella, D. F.; Pingree, S. i wsp. (2001): Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. w: *Cancer* 92 (5), s. 1288–1298.

Bardwell, Wayne A.; Natarajan, Loki; Dimsdale, Joel E.; Rock, Cheryl L.; Mortimer, Joanne E.; Hollenbach, Kathy; Pierce, John P. (2006): Objective cancer-related variables are not associated with depressive symptoms in women treated for early-stage breast cancer. w: *J. Clin. Oncol.* 24 (16), s. 2420–2427.

Barry, Mitchel; Kell, Malcolm R. (2009): Enhancing the adjuvant treatment of hormone receptor positive breast cancer. w: *Breast J* 15 (2), s. 194–198.

Becker, Heather; Kang, Sook Jung; Stuifbergen, Alexa (2012): Predictors of quality of life for long-term cancer survivors with preexisting disabling conditions. w: *Oncol Nurs Forum* 39 (2), s. E122-31.

Belfiglio, Maurizio; Fanizza, Caterina; Tinari, Nicola; Ficorella, Corrado; Iacobelli, Stefano; Natoli, Clara (2012): Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination

with chemotherapy in metastatic breast cancer. w: *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 138 (2), s. 221–229.

Bouchardy, Christine; Rapiti, Elisabetta; Fioretta, Gérald; Laissue, Paul; Neyroud-Caspar, Isabelle; Schäfer, Peter i wsp. (2003): Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. w: *J. Clin. Oncol.* 21 (19), s. 3580–3587.

Brandberg, Yvonne; Michelson, Helena; Nilsson, Bo; Bolund, Christina; Erikstein, Bjorn; Hietanen, Paivi i wsp. (2003): Quality of life in women with breast cancer during the first year after random assignment to adjuvant treatment with marrow-supported high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin or tailored therapy with Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: Scandinavian Breast Group Study 9401. w: *J. Clin. Oncol.* 21 (19), s. 3659–3664.

Carrick, S.; Gherzi, D.; Wilcken, N.; Simes, J. (2004): Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (2), s. CD003374.

Carrick, Sue; Parker, Sharon; Thornton, Charlene E.; Gherzi, Davina; Simes, John; Wilcken, Nicholas (2009): Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (2), s. CD003372.

Carver, Charles S.; Smith, Roselyn G.; Antoni, Michael H.; Petronis, Vida M.; Weiss, Sharlene; Derhagopian, Robert P. (2005): Optimistic personality and psychosocial well-being during treatment predict psychosocial well-being among long-term survivors of breast cancer. w: *Health Psychol* 24 (5), s. 508–516.

Cheng, Tsui Fen; Wang, Jung Der; Uen, Wu Ching (2012): Cost-utility analysis of adjuvant goserelin (Zoladex) and adjuvant chemotherapy in premenopausal women with breast cancer. w: *BMC Cancer* 12, s. 33.

Chin, Jason; Konje, Justin C.; Hickey, Martha (2009): Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. w: *Cochrane Database Syst Rev* (4), s. CD007245.

Cunningham, M.; Bunn, F.; Handscomb, K. (2006): Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. w: *Cochrane Database Syst Rev* (2), s. CD005360.

David, Niklas; Schlenker, Peter; Prudlo, Uwe; Larbig, Wolfgang (2011): Online counseling via e-mail for breast cancer patients on the German internet: preliminary results of a psychoeducational intervention. w: *Psychosoc Med* 8, s. Doc05.

Davies, Nicola J.; Kinman, Gail; Thomas, Robert J.; Bailey, Tracey (2008): Information satisfaction in breast and prostate cancer patients: implications for quality of life. w: *Psychooncology* 17 (10), s. 1048–1052.

Demirci, Senem; Eser, Erhan; Ozsaran, Zeynep; Tankisi, Deniz; Aras, Arif B.; Ozaydemir, Gul; Anacak, Yavuz (2011): Validation of the Turkish versions of EORTC QLQ-C30 and BR23 modules in breast cancer patients. w: *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 12 (5), s. 1283–1287.

Dewan, Pooja; Singhal, Swati; Harit, Deepika (2010): Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. w: *Indian Pediatr* 47 (2), s. 149–155.

Downie, Fiona P.; Mar Fan, Helen G.; Houédé-Tchen, Nadine; Yi, Qilong; Tannock, Ian F. (2006): Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. w: *Psychooncology* 15 (10), s. 921–930.

Enger, Shelley M.; Thwin, Soe Soe; Buist, Diana S. M.; Field, Terry; Frost, Floyd; Geiger, Ann M. i wsp. (2006): Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. w: *J. Clin. Oncol.* 24 (27), s. 4377–4383.

Eyigor, S.; Karapolat, H.; Yesil, H.; Uslu, R.; Durmaz, B. (2010): Effects of pilates exercises on functional capacity, flexibility, fatigue, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. w: *Eur J Phys Rehabil Med* 46 (4), s. 481–487.

Farquhar, C.; Marjoribanks, J.; Basser, R.; Lethaby, A. (2005): High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (3), s. CD003139.

Farquhar, C.; Marjoribanks, J.; Basser, R.; Lethaby, A. (2005): High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for

women with early poor prognosis breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (3), s. CD003139.

Feeney, Kynan; Cain, Michael; Nowak, Anna K. (2007): Chemotherapy induced nausea and vomiting--prevention and treatment. w: *Aust Fam Physician* 36 (9), s. 702–706.

Ferguson, T.; Wilcken, N.; Vagg, R.; Gheri, D.; Nowak, A. K. (2007): Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (4), s. CD004421.

Fobair, Pat; Stewart, Susan L.; Chang, Subo; D'Onofrio, Carol; Banks, Priscilla J.; Bloom, Joan R. (2006): Body image and sexual problems in young women with breast cancer. w: *Psychooncology* 15 (7), s. 579–594.

Foerster, Robert; Foerster, Frank G.; Wulff, Volkhard; Schubotz, Birgit; Baaske, Dieter; Wolfgarten, Matthias i wsp. (2011): Matched-pair analysis of patients with female and male breast cancer: a comparative analysis. w: *BMC Cancer* 11, s. 335.

Fong, Daniel Y. T.; Ho, Judy W. C.; Hui, Bryant P. H.; Lee, Antoinette M.; Macfarlane, Duncan J.; Leung, Sharron S. K. i wsp. (2012): Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. w: *BMJ* 344, s. e70.

Ganz, Patricia A.; Desmond, Katherine A.; Leedham, Beth; Rowland, Julia H.; Meyerowitz, Beth E.; Belin, Thomas R. (2002): Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. w: *J. Natl. Cancer Inst.* 94 (1), s. 39–49.

Ganz, Patricia A.; Kwan, Lorna; Stanton, Annette L.; Krupnick, Janice L.; Rowland, Julia H.; Meyerowitz, Beth E. i wsp. (2004): Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. w: *J. Natl. Cancer Inst.* 96 (5), s. 376–387.

Gaston, Christine M.; Mitchell, Geoffrey (2005): Information giving and decision-making in patients with advanced cancer: a systematic review. w: *Soc Sci Med* 61 (10), s. 2252–2264.

Gerber, Bernd; Freund, Mathias; Reimer, Toralf (2010): Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. w: *Dtsch Arztebl Int* 107 (6), s. 85–91.

Ghersli, D.; Wilcken, N.; Simes, J.; Donoghue, E. (2005): Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (2), s. CD003366.

Gibson, Lorna; Lawrence, David; Dawson, Claire; Bliss, Judith (2009): Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. w: *Cochrane Database Syst Rev* (4), s. CD003370.

Glangkarn, Sumattana; Promasatayaprot, Vorapoj; Porock, Davina; Edgley, Alison (2011): Measuring quality of life in thai women with breast cancer. w: *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 12 (3), s. 637–644.

Goodwin, Annabel; Parker, Sharon; Ghersi, Davina; Wilcken, Nicholas (2009): Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. w: *Breast* 18 (3), s. 143–149.

Härtl, K.; Janni, W.; Kästner, R.; Sommer, H.; Strobl, B.; Rack, B.; Stauber, M. (2003): Impact of medical and demographic factors on long-term quality of life and body image of breast cancer patients. w: *Ann. Oncol.* 14 (7), s. 1064–1071.

Helou, A.; Lorenz, W.; Ollenschläger, G.; Reinauer, H.; Schwartz, F. W. (2000): Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. Konsens zwischen Wissenschaft, Selbstverwaltung und Praxis. w: *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 94 (5), s. 330–339.

Hind, D.; Wyld, L.; Reed, M. W. (2007): Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review. w: *Br. J. Cancer* 96 (7), s. 1025–1029.

Høyer, Birgit Bjerre; Toft, Gunnar Vase; Debess, Jeanne; Ramlau-Hansen, Cecilia Høst (2011): A nurse-led telephone session and quality of life after radiotherapy among women with breast cancer: a randomized trial. w: *Open Nurs J* 5, s. 31–37.

Ihbe-Heffinger, A.; Ehlken, B.; Bernard, R.; Berger, K.; Peschel, C.; Eichler, H-G i wsp. (2004): The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. w: *Ann. Oncol.* 15 (3), s. 526–536.

Jimenez, Joaquin J.; Roberts, Stephen M.; Mejia, Jessica; Mauro, Lucia M.; Munson, John W.; Elgart, George W. i wsp. (2008): Prevention of chemotherapy-induced alopecia in rodent models. w: *Cell Stress Chaperones* 13 (1), s. 31–38.

Kawaguchi, Takashi; Iwase, Satoru; Koinuma, Masayoshi; Onodera, Yuki; Takeuchi, Hironori; Umeda, Megumi i wsp. (2012): Determinants affecting quality of life: implications for pharmacist counseling for patients with breast cancer in Japan. w: *Biol. Pharm. Bull.* 35 (1), s. 59–64.

Kim, Im-Ryung; Cho, Juhee; Choi, Eun-Kyung; Kwon, Gak in; Sung, Young Hee; Lee, Jeong Eon i wsp. (2012): Perception, Attitudes, Preparedness and Experience of Chemotherapy-Induced Alopecia among Breast Cancer Patients: a Qualitative Study. w: *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13 (4), s. 1383–1388.

King, M. T.; Kenny, P.; Shiell, A.; Hall, J.; Boyages, J. (2000): Quality of life three months and one year after first treatment for early stage breast cancer: influence of treatment and patient characteristics. w: *Qual Life Res* 9 (7), s. 789–800.

Kornblith, Alice B.; Lan, Lan; Archer, Laura; Partridge, Ann; Kimmick, Gretchen; Hudis, Clifford i wsp. (2011): Quality of life of older patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a companion study to cancer and leukemia group B 49907. w: *J. Clin. Oncol.* 29 (8), s. 1022–1028.

Kruijver, I. P. M.; Garssen, B.; Visser, A. P.; Kuiper, A. J. (2006): Signalising psychosocial problems in cancer care :the structural use of a short psychosocial checklist during medical or nursing visits. w: *Patient Educ Couns* 62 (2), s. 163–177.

Kubon, T. M.; McClellan, J.; Fitch, M. I.; McAndrew, A.; Anderson, J. (2012): A mixed-methods cohort study to determine perceived patient benefit in providing custom breast prostheses. w: *Curr Oncol* 19 (2), s. e43-52.

Lehto, Ulla-Sisko; Ojanen, Markku; Väkevä, Anna; Aromaa, Arpo; Kellokumpu-Lehtinen, Pirkko (2008): Noncancer life stresses in newly diagnosed cancer. w: *Support Care Cancer* 16 (11), s. 1231–1241.

Loh, Siew Yim; Chew, Shin-Lin; Lee, Shing-Yee; Quek, K. F. (2011): Quality of life in breast cancer survivors: 2 years post self-management intervention. w: *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 12 (6), s. 1497–1501.

Lord, S.; Gherzi, D.; Gattellari, M.; Wortley, S.; Wilcken, N.; Simes, J. (2004): Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (4), s. CD003367.

Mandelblatt, Jeanne; Figueiredo, Melissa; Cullen, Jennifer (2003): Outcomes and quality of life following breast cancer treatment in older women: when, why, how much, and what do women want? w: *Health Qual Life Outcomes* 1, s. 45.

Markes, M.; Brockow, T.; Resch, K. L. (2006): Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (4), s. CD005001.

Martín, M.; Lluch, A.; Seguí, M. A.; Ruiz, A.; Ramos, M.; Adrover, E. i wsp. (2006): Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. w: *Ann. Oncol.* 17 (8), s. 1205–1212.

Maunsell, E.; Brisson, C.; Dubois, L.; Lauzier, S.; Fraser, A. (1999): Work problems after breast cancer: an exploratory qualitative study. w: *Psychooncology* 8 (6), s. 467–473.

McGarvey, Elizabeth L.; Leon-Verdin, Maguadalupe; Baum, Lora D.; Bloomfield, Karen; Brenin, David R.; Koopman, Cheryl i wsp. (2010): An evaluation of a computer-imaging program to prepare women for chemotherapy-related alopecia. w: *Psychooncology* 19 (7), s. 756–766.

McNeely, Margaret L.; Campbell, Kristin L.; Rowe, Brian H.; Klassen, Terry P.; Mackey, John R.; Courneya, Kerry S. (2006): Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. w: *CMAJ* 175 (1), s. 34–41.

McWayne, Janis; Heiney, Sue P. (2005): Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. w: *Cancer* 104 (3), s. 457–466.

Moher, D.; Schachter, H. M.; Mamaladze, V.; Lewin, G.; Paszat, L.; Verma, S. i wsp. (2004): Measuring the quality of breast cancer care in women. w: *Evid Rep Technol Assess (Summ)* (105), s. 1–8.

Muraca, Linda; Leung, Doris; Clark, Andrea; Beduz, Mary Agnes; Goodwin, Pamela (2011): Breast cancer survivors: taking charge of lifestyle choices after treatment. w: *Eur J Oncol Nurs* 15 (3), s. 250–253.

Muss, Hyman B. (2010): Coming of age: breast cancer in seniors. w: *Oncologist* 15 Suppl 5, s. 57–65.

Neumann, Melanie; Wirtz, Markus; Bollschweiler, Elfriede; Mercer, Stewart W.; Warm, Mathias; Wolf, Jürgen; Pfaff, Holger (2007): Determinants and patient-reported long-term outcomes of physician empathy in oncology: a structural equation modelling approach. w: *Patient Educ Couns* 69 (1-3), s. 63–75.

Norum, Jan; Holtmon, Mari (2005): Adjuvant fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in early breast cancer: is it cost-effective? w: *Acta Oncol* 44 (7), s. 735–741.

Nuzzo, Francesco; Morabito, Alessandro; Gravina, Adriano; Di Rella, Francesca; Landi, Gabriella; Pacilio, Carmen i wsp. (2011): Effects on quality of life of weekly docetaxel-based chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: results of a single-centre randomized phase 3 trial. w: *BMC Cancer* 11, s. 75.

Park, Ji Eung; Jang, Hye Jin; Seo, Kwan Sik (2012): Quality of life, upper extremity function and the effect of lymphedema treatment in breast cancer related lymphedema patients. w: *Ann Rehabil Med* 36 (2), s. 240–247.

Parker, Patricia A.; Baile, Walter F.; Moor, Carl de; Cohen, Lorenzo (2003): Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients. w: *Psychooncology* 12 (2), s. 183–193.

Pavlakakis, N.; Schmidt, Rl; Stockler, M. (2005): Bisphosphonates for breast cancer. w: *Cochrane Database Syst Rev* (3), s. CD003474.

Peintinger, F.; Reitsamer, R.; Stranzl, H.; Ralph, G. (2003): Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. w: *Br. J. Cancer* 89 (4), s. 648–652.

Perwitasari, D. A.; Gelderblom, Hans; Atthobari, Jarir; Mustofa, Mustofa; Dwiprahasto, Iwan; Nortier, Johan W. R.; Guchelaar, Henk-Jan (2011): Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. w: *Int J Clin Pharm* 33 (1), s. 33–43.

Pockaj, Barbara A.; Degnim, Amy C.; Boughey, Judy C.; Gray, Richard J.; McLaughlin, Sarah A.; Dueck, Amylou C. i wsp. (2009): Quality of life after breast cancer surgery: What have we learned and where should we go next? w: *J Surg Oncol* 99 (7), s. 447–455.

Poorkiani, M.; Abbaszadeh, A.; Hazrati, M.; Jafari, P.; Sadeghi, M.; Mohammadianpanah, M. (2010): The effect of rehabilitation on quality of life in female breast cancer survivors in Iran. w: *Indian J Med Paediatr Oncol* 31 (4), s. 105–109.

Romero, Catherine; Friedman, Lois C.; Kalidas, Mamta; Elledge, Richard; Chang, Jenny; Liscum, Kathleen R. (2006): Self-forgiveness, spirituality, and psychological adjustment in women with breast cancer. w: *J Behav Med* 29 (1), s. 29–36.

Santos, Míria Conceição Lavinias; Horta, Bernardo Lessa; Amaral, João Joaquim Freitas do; Fernandes, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça; Galvão, Cristina Maria; Fernandes, Ana Fátima Carvalho (2009): Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. w: *Cad Saude Publica* 25 Suppl 3, s. S453-63.

Sautter-Bihl, Marie-Luise; Souchon, Rainer; Gerber, Bernd (2011): Adjuvant therapy for women over age 65 with breast cancer. w: *Dtsch Arztebl Int* 108 (21), s. 365–371.

Shapiro, S. L.; Lopez, A. M.; Schwartz, G. E.; Bootzin, R.; Figueredo, A. J.; Braden, C. J.; Kurker, S. F. (2001): Quality of life and breast cancer: relationship to psychosocial variables. w: *J Clin Psychol* 57 (4), s. 501–519.

Shilling, Val; Jenkins, Valerie (2007): Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. w: *Eur J Oncol Nurs* 11 (1), s. 6–15.

Strittmatter, H. J.; Neises, M.; Blecken, S. R. (2006): Kriterien der Lebensqualität nach rekonstruktiven Mammakarzinomoperationen. w: *Zentralbl Gynakol* 128 (4), s. 217–223.

Teckle, Paulos; Peacock, Stuart; McTaggart-Cowan, Helen; van der Hoek, Kim; Chia, Stephen; Melosky, Barb; Gelmon, Karen (2011): The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. w: *Health Qual Life Outcomes* 9, s. 106.

Tsai, Rebecca J.; Dennis, Leslie K.; Lynch, Charles F.; Snetselaar, Linda G.; Zamba, Gideon K. D.; Scott-Conner, Carol (2009): The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. w: *Ann. Surg. Oncol.* 16 (7), s. 1959–1972.

Wong, P.; Muanza, T.; Hijal, T.; Masse, L.; Pillay, S.; Chasen, M. i wsp. (2012): Effect of exercise in reducing breast and chest-wall pain in patients with breast cancer: a pilot study. w: *Curr Oncol* 19 (3), s. e129-35.

Yap, Karen P. L.; McCready, David R.; Narod, Steven; Manchul, Lee A.; Trudeau, Maureen; Fyles, Anthony (2003): Factors influencing arm and axillary symptoms after treatment for node negative breast carcinoma. w: *Cancer* 97 (6), s. 1369–1375.

Zhao, Hong; Zhang, Qingyuan; Zhao, Ling; Huang, Xu; Wang, Jincai; Kang, Xinmei (2012): Spore Powder of *Ganoderma lucidum* Improves Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Endocrine Therapy: A Pilot Clinical Trial. w: *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, s. 809614.

8. Anhang

8.1. Fragebögen

Patientin:

Therapieschema: _____

aktueller Zyklus: _____

Liebe Frau

um die Nebenwirkungen Ihrer Chemotherapie besser beobachten zu können, bitten wir Sie, das unten abgebildete Formular auszufüllen. Hierfür sollten Sie zu jeder Zeile **ein** Kästchen wie folgt markieren: ☒

Sollten Sie Fragen zu einzelnen Kategorien haben, wenden Sie sich bitte an einen der ärztlichen Kollegen.

Toxizitätsbewertung nach WHO

Nebenwirkungen	Grad 0 (keine)	Grad 1 (gering)	Grad 2 (mäßig)	Grad 3 (ausgeprägt)	Grad 4 (lebensbedrohlich)
Übelkeit/ Erbrechen	kein(e)	Übelkeit	Gelegentliches Erbrechen	Therapiebedürftiges Erbrechen	Schwerst behandelbares Erbrechen
Entzündung der Mundschleimhaut	keine	Wundgefühl, Rötung	Erythem, Geschwüre, feste Kost möglich	Geschwüre, nur flüssige Kost	Perorale Ernährung unmöglich
Durchfall	keine	Vorübergehend bis zu 2 Tagen	Tolerierbar, länger als 2 Tage	Intolerabel, Therapie notwendig	Hämorrhagische Dehydratation
Verstopfung	keine	leicht	mäßig	Gebälhtes Abdomen (Bauch)/ Subileus	Ileus
Luftnot	unverändert	Leichte Symptome	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Vollständige Bettruhe notwendig
Fieber (medikamentös induziert)	ohne	< 38°C	38°C - 40°C	> 40°C	Mit Hypotonie
Allergische Reaktionen durch die Chemotherapie	keine	Ödeme	Bronchospasmen, keine parenterale Therapie notwendig	Bronchospasmen, parenterale Therapie notwendig	Anaphylaktischer Schock
Hautreaktionen	keine/ unverändert	Erythem (Hautrötung)	Trockene Schuppung, Blasen, Juckreiz	Feuchte Schuppung, Ulzerationen	Exfoliative Dermatitis, Nekrosen, chirurgische Therapie erforderlich
Phlebitis (Venenentzündung)	keine	Lokal an Injektionsort	Ausgedehnt, schwer	Nekrosen	-
Haarausfall	keiner	minimal	Mäßig, fleckförmig	Vollständig, aber reversibel	Irreversibel
Infektion (Abszess)	keine	gering	mäßig	stark	Schwere Infekte mit Hypotonie
Blutungen (z.B. Hautblutungen)	keine	Petechien	Geringer Blutverlust	Starker Blutverlust	Blutungen mit Kreislaufolgen
Entzündung der Augen (Konjunktivitis)	keine	gering	mäßig	stark	Unerträglich
Ototoxizität (Gehörveränderungen)	keine/ unverändert	Geringer Hörverlust	Mäßiger Hörverlust	Starker Hörverlust	Kompletter Hörverlust
Herzfunktion	normal/ unverändert	Asymptomatisch, aber abnorme Zeichen	Vorübergehende symptomatische Dysfunktion, keine Therapie notwendig	Symptomatische Dysfunktion mit Ansprechen auf Therapie	Symptomatische Dysfunktion ohne Therapieansprechen
Herzrhythmus	normal/ unverändert	Sinustachykardie > 110/min in Ruhe	Monotope VES, Arrhythmie	Multifokale VES	Ventrikuläre Tachykardie
Perikarditis (Entzündung des Herzens)	keine	Asymptomatischer Erguß	Symptomatisch, keine Therapie nötig	Tamponade, Punktion notwendig	Tamponade, chirurgische Intervention nötig
Allgemeinzustand (ECOG)	normale körperliche Aktivität, keine besondere Pflege erforderlich	Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	Unfähig sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig	100% krankheitsbedingt bettlägerig
Müdigkeit	keine	Verstärkte Müdigkeit, welche die normalen Aktivitäten nicht einschränkt	Zeitweise Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Einige Aktivitäten des täglichen Lebens können dauerhaft nicht mehr durchgeführt werden	Permanente Müdigkeit, Bettlägerigkeit
Kraft	normal	Subjektiver Kraftverlust, der objektiv nicht messbar ist	Objektiver Kraftverlust, der das tägliche Leben nicht beeinflusst	Objektive Muskelschwäche, die das tägliche Leben einschränkt	Lähmungen
Bewusstsein	klar	Vorübergehend lethargisch (abgeschlagen)	Somnolenz (schläfrig) < 50% tagsüber	Somnolenz (schläfrig) > 50% tagsüber	Koma
Kribbeln in den Händen, Füßen (Parästhesien)	keine	Parästhesien +/- verminderte Sehnenreflexe	Schwere Parästhesien +/- leichte Schwäche	Unerträgliche Parästhesien +/- deutliche Schwäche	Paralyse (Lähmungen)
Feinmotorik (Extrapyramidale Symptome)	keine Einschränkung	Leichte Einschränkungen	Gangunsicherheit (Ataxie) <= 4 Tage	Gangunsicherheit (Ataxie) > 4 Tage	Krämpfe, Koma

Patientin:

Therapieschema: _____

aktueller Zyklus: _____

Liebe Frau

um die Lebensqualität unter Ihrer Chemotherapie besser beobachten zu können, bitten wir Sie, das unten abgebildete Formular auszufüllen. Hierfür sollten Sie zu jeder Zeile ein Kästchen wie folgt markieren: ☒

Sollten Sie Fragen zu einzelnen Kategorien haben, wenden Sie sich bitte an einen der ärztlichen Kollegen.

	<i>überhaupt nicht</i>	<i>wenig</i>	<i>mäßig</i>	<i>sehr</i>			
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?							
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?							
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?							
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?							
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?							
Während der letzten Woche:	<i>überhaupt nicht</i>	<i>wenig</i>	<i>mäßig</i>	<i>sehr</i>			
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?							
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?							
8. Waren Sie kurzatmig?							
9. Hatten Sie Schmerzen?							
10. Mussten Sie sich ausruhen?							
11. Hatten Sie Schlafstörungen?							
12. Fühlten Sie sich schwach?							
13. Hatten Sie Appetitmangel?							
14. War Ihnen übel?							
15. Haben Sie erbrochen?							
16. Hatten Sie Verstopfung?							
17. Hatten Sie Durchfall?							
18. Waren Sie müde?							
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?							
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitung lesen oder das Fernsehen?							
21. Fühlten Sie sich angespannt?							
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?							
23. Waren Sie reizbar?							
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?							
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?							
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?							
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?							
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?							
<i>Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft!</i>							
	sehr schlecht (1)	2	3	4	5	6	ausgezeichnet (7)
29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?	1	2	3	4	5	6	7
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche	1	2	3	4	5	6	7

8.2. Danksagung

Ein großer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. I. B. Runnebaum, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Jena, der mir freundlicherweise dieses Thema zur Verfügung stellte.

Ich möchte mich hiermit außerdem bei Herrn PD Dr. med. habil. Oumar Camara bedanken, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie, Hufeland Klinikum Bad Langensalza, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Außerdem gilt mein großer Dank Herrn Dr. rer. nat. Wolfgang Michels, welcher mich bei den statistischen Auswertungen sehr unterstützt hat. Vielen Dank für die umfassende Hilfsbereitschaft, die guten Ideen, die konstruktive Kritik und die vielen Stunden Ihrer wertvollen Zeit.

Ein ebenfalls großer Dank gilt meiner Familie, welche mich in den langen Jahren des Studiums ständig unterstützt hat. Mit ihrem über Jahre andauernden Interesse am Verlauf dieser Dissertation und ihrem hartnäckigen Nachhaken über das Voranschreiten haben sie mich motiviert, diese Arbeit zu Ende zu bringen.

8.3. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Juliane Marie Meyer

Geboren am: 03.04.1985 in Apolda

Familienstand: ledig

Schulbildung:

09/1991 – 07/1995 Grundschule am Schötener Grund, Apolda

09/1995 – 06/2004 Gymnasium Bergschule Apolda (Abitur, Abschlussnote: 1,4)

07/2001 – 07/2002 Rotary Schüleraustausch nach Auckland/Neuseeland, Rosehill College, Papakura

Studium:

10/2004 – 11/2011 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

11/2011 Approbation (Staatsexamensnote: 3)

Beruflicher Werdegang:

12/2011 – 6/2012 Assistenzärztin an der Klinik für Chirurgie, Spital Aarberg, Spitalnetz Bern, Schweiz

Seit 09/2012 Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, HSK Wiesbaden, Deutschland

8.4. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. habil. O. Camara (Chefarzt Gynäkologie, Hufeland Klinikum Bad Langensalza)

Dr. rer. nat. W. Michels (wiss. Mitarbeiter Gynäkologie, Universitätsklinikum Jena),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift Juliane Marie Meyer